

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Incesync 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Incesync 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Incesync 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati ja pioglitasonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile ja 30 mg pioglitasonile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 121 mg laktoosi (monohüdraadina).

Incesync 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati ja pioglitasonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg alogliptiinile ja 30 mg pioglitasonile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 121 mg laktoosi (monohüdraadina).

Incesync 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati ja pioglitasonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg alogliptiinile ja 45 mg pioglitasonile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 105 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Incesync 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heledat virsikuvärvi, ümmargused (ligikaudu 8,7 mm läbimõõduga), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on punase värviga trükitud „A/P” ja „12.5/30”.

Incesync 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Virsikuvärvi, ümmargused (ligikaudu 8,7 mm läbimõõduga), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „A/P” ja „25/30”.

Incesync 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punased, ümmargused (ligikaudu 8,7 mm läbimõõduga), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „A/P” ja „25/45”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Incesync on näidustatud teise või kolmanda rea ravimina 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanud 18-aastastel ja vanematel patsientidel :

- glükeemilise kontrolli parandamiseks täiskasvanud patsientidel lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele (eriti ülekaalulistel patsientidel), kelle haigus ei ole ainult pioglitasoniga piisavalt kontrollitav ja kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu.
- kombinatsioonis metformiiniga (st kombineeritud kolmikravi) glükeemilise kontrolli parandamiseks täiskasvanud patsientidel lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele (eriti ülekaalulistel patsientidel), kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitav metformiini ja pioglitasoni maksimaalse talutava annusega.

Lisaks võib Incresynci kasutada eraldi võetavate alogliptiini- ja pioglitasonitablettide asendamiseks nendel 2. tüüpi suhkurtõvega 18-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel, keda juba ravitakse selle kombinatsiooniga.

Pärast ravi alustamist Incresynciga tuleb patsiendid 3...6 kuu pärast üle vaadata, et hinnata ravivastuse adekvaatsust (st HbA1c vähenemist). Kui ravivastus pole piisav, tuleb ravi Incresynciga lõpetada. Arvestades pikaajalise pioglitasonravi võimalikke riske, peavad ravi määranud arstid järgnevate rutiinsete ülevaatuste käigus saama kinnitust, et Incresyncist saadav kasu on säilinud (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Erinevate annustamisskeemide järgimiseks on Incresynci õhukese polümeerikattega tabletid müügil tugevustega 25 mg / 30 mg, 25 mg / 45 mg ja 12,5 mg / 30 mg.

Täiskasvanud (≥ 18-aastased)

Annus tuleb individualiseerida patsiendi olemasoleva ravirežiimi alusel.

Patsientidel, kes ei talu metformiini või kellele metformiin on vastunäidustatud ja kelle haigus ei ole ainult pioglitasoniga piisavalt kontrollitud, on Incresynci soovitatav annus üks 25 mg/30 mg või 25 mg/45 mg tablett üks kord ööpäevas, sõltuvalt pioglitasoni juba võetavast ööpäevasest annusest.

Patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitud pioglitasoni ja maksimaalse talutava metformiini annuse kaksikraviga, tuleb metformiini annus säilitada ja manustada samal ajal Incresynci; soovitatav annus on üks 25 mg / 30 mg või 25 mg / 45 mg tablett ööpäevas, sõltuvalt pioglitasoni juba võetavast ööpäevasest annusest.

Ettevaatlik tuleb olla, kui alogliptiini kasutatakse koos metformiini ja tiasolidiindiooniga, sest selle kolmikraviga on täheldatud suuremat hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.4). Hüpoglükeemia korral võib kaaluda väiksemat tiasolidiindiooni või metformiini annust.

Patsientidel, kes lähevad üle eraldi võetavate alogliptiini- ja pioglitasonitablettidelt, tuleb nii alogliptiini kui ka pioglitasoni annustada ööpäevastes annustes, mida juba võetakse.

Maksimaalne ööpäevane annus

Maksimaalset soovitatavat 25 mg alogliptiini ja 45 mg pioglitasoni ööpäevast annust ei tohi ületada.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65aastased)

Annuse kohandamine vanuse alusel ei ole vajalik (vt lõik 4.4). Kuid alogliptiini annustamine peab eakamatel patsientidel olema konservatiivne neerufunktsiooni võimaliku halvenemise tõttu selles populatsioonis.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens (CrCl) > 50 kuni ≤ 80 ml/min) patsientidel ei ole Incresynci annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Mõõduka neerukahjustusega ($\text{CrCl} \geq 30$ kuni ≤ 50 ml/min) patsientidele tuleb manustada pool soovitatavast alogliptiini annusest. Seega on mõõduka neerukahjustusega patsientidele soovitatav üks 12,5 mg / 30 mg tablett üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Incesync ei ole soovitatav raske neerupuudulikkusega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele.

Neerutalitluse hindamine on soovitatav enne ravi alustamist Incesynciga ja seejärel regulaarselt (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Incesynci ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Incesynci ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Incesynci tuleb võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kunagi ei tohi võtta samal päeval topeltannust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või tõsised ülitundlikkusreaktsioonid anamneesis mis tahes dipeptidülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitori manustamisel, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem (vt lõigud 4.4 ja 4.8);
- Südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse anamnees (NYHA klassid I kuni IV; vt lõik 4.4);
- Maksakahjustus (vt lõik 4.4);
- Diabeetiline ketoatsidoos;
- Olemasolev põievähk või põievähk anamneesis (vt lõik 4.4);
- Uurimata makrohematuuria (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Incesynci ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Incesync ei ole insuliini asendaja insuliini vajavatel patsientidel.

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Pioglitason võib põhjustada vedelikupeetust, mis võib süvendada või soodustada südamepuudulikkust. Ravides patsiente, kellel on vähemalt üks südame paispuudulikkuse tekkimise riskitegur (nt varasem müokardiinfarkt või sümptomaatiline pärgarterite haigus või eakad patsiendid), peavad arstid alustama ravi pioglitasoniga kõige väiksema olemasoleva annusega ja suurendama annust järk-järgult. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkuse, kehakaalu tõusu või turse nähtude ja sümptomite suhtes, eriti neid, kelle kardiaalne reserv on vähenenud. Turuletulekujärgselt on teatatud südamepuudulikkuse juhtudest, kui pioglitasoni on kasutatud kombinatsioonis insuliiniga või südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkuse, kehakaalu tõusu või turse nähtude ja sümptomite suhtes, eriti neid, kelle kardiaalne reserv on

vähenenud. Et insuliin ja pioglitason on mõlemad seotud vedelikupeetusega, võib samaaegne manustamine suurendada tursete tekkimise riski. Perifeerse turse ja südamepuudulikkuse juhtumeid on patsientidel esinenud ka turuletulekujärgselt pioglitasoni samaaegsel kasutamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVAd), sealhulgas selektiivsete COX-2 inhibiitoritega. Ravi Incresynciga tuleb katkestada, kui tekib kardiaalse seisundi halvenemine.

Pioglitasoni kardiaalsete ravitulemite uuring on läbi viidud alla 75-aastastel 2. tüüpi suhkurtõvega ja juba olemasoleva tõsise makrovaskulaarse haigusega patsientidel. Pioglitasoni või platseebot lisati olemasolevale antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aasta jooksul. See uuring näitas südamepuudulikkuse teadete sagedamist, siiski ei põhjustanud see uuringus suuremuse suurenemist.

Eakad patsiendid

Vanusega seotud riske (eriti pioglitasoni komponendiga seotud põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus) arvestades tuleb eakatel patsientidel enne ravi ning ravi ajal Incresynciga hoolikalt hinnata kasulikkuse ja riski tasakaalu.

Kusepõievähk

Kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüsis teatati põievähi juhtudest sagedamini pioglitasoni puhul (19 juhtu 12 506 patsiendil, 0,15%) kui kontrollrühmades (7 juhtu 10 212 patsiendil, 0,07%), HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). Pärast patsientide, kelle kokkupuude ravimpreparaadiga oli põievähi diagnoosimise ajal alla ühe aasta, välja jätmist esines 7 juhtu (0,06%) pioglitasoni puhul ja 2 juhtu (0,02%) kontrollrühmades. Epidemioloogilised uuringud on samuti näidanud pioglitasoniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, kuigi kõigis uuringutes riski statistiliselt olulist suurenemist ei esinenud.

Enne ravi alustamist Incresynciga tuleb hinnata põievähi riskitegureid (riskide hulka kuuluvad vanus, suitsetamine anamnees, kokkupuude teatud tööalaste ainete või kemoterapeutikumidega, nt tsüklofosfamiidiga, või vaagnapiirkonna varasem kiiritusravi). Enne ravi alustamist tuleb uurida makrohematuuriat, kui see esineb.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda kohe oma arsti poole, kui ravi ajal tekib makrohematuuria või muud sümptomid, nagu düsuuria või uriinipakitsus.

Maksatalitluse jälgimine

Pioglitasoni turuletulekujärgse kogemuse jooksul on olnud harvu teateid hepatotsellulaarse funktsiooni häirumise kohta (vt lõik 4.8). Alogliptiini kohta on turuletulekujärgselt teatatud maksatalitluse häirest, sealhulgas maksapuudulikkusest. Seetõttu soovitatakse, et Incresynciga ravitavate patsientide maksaensüüme jälgitaks perioodiliselt. Maksaensüüme tuleb kontrollida enne ravi alustamist kõigil patsientidel. Ravi Incresynciga ei tohi alustada patsientidel, kellel algne maksaensüümide sisaldus on suurenenud (ALT > 2,5 korda normi ülemine piir) või kellel esinevad mingid muud tõendid maksahaiguse kohta.

Pärast ravi alustamist Incresynciga on soovitatav maksaensüüme jälgida perioodiliselt. Kui ALT väärtused on suurenenud kuni 3 korda üle normi ülemise piiri, tuleb maksaensüüme uuesti hinnata niipea kui võimalik. Kui ALT väärtused püsivad > 3 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi katkestada. Kui patsientidel tekivad sümptomid, mis viitavad maksatalitluse häirele, mille hulka võivad kuuluda teadmata põhjusega iiveldus, oksendamise, kõhuvalu, väsimus, anoreksia ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Otsus patsiendi ravi jätkamise kohta Incresynciga tuleb teha kliinilise hinnangu alusel, oodates laboratoorsete analüüside tulemusi. Ikteruse esinemisel tuleb ravi katkestada.

Neerukahjustus

Et mõõduka või raske neerukahjustusega või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on vajalik alogliptiini annust kohandada, on enne ravi alustamist Incresynciga ja seejärel perioodiliselt soovitatav neerutalitluse hindamine (vt lõik 4.2).

Incresync ei ole soovitatav raske neerukahjustusega või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele. Pioglitasoni ja alogliptiini kasutamise kohta dialüüsi saavatel patsientidel ei ole andmeid ja seetõttu ei tohi sellistel patsientidel kasutada koosmanustatavaid alogliptiini ja pioglitasoni annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes pioglitasoniga esines tõendeid annusega seotud kehakaalu tõusu kohta, mille põhjuseks võib olla rasva kogunemine. Mõnel juhul võib see olla seotud vedelikupeetusega. Mõnedel juhtudel võib kehakaalu tõus olla südamepuudulikkuse sümptom, seetõttu tuleb kehakaalu hoolikalt jälgida. Osa suhkurtõve ravist on dieedi kontrollimine. Patsientidel tuleb soovitada rangelt kinni pidada kontrollitud kalorisaldusega dieedist.

Hematoloogia

Ravi ajal pioglitasoniga esines võrdlevates kontrollitud uuringutes pioglitasoniga ravitud patsientidel väike keskmise hemoglobiinisalduse (4%-line suhteline vähenemine) ja hematokriti väärtuse (4,1%-line suhteline vähenemine) vähenemine, mis vastas hemodilutsioonile. Samasuguseid muutusi täheldati metformiini (hemoglobiinisalduse 3-4%-line ja hematokriti väärtuse 3,6-4,1%-line suhteline vähenemine) ning vähemal määral sulfonüüluurea ja insuliiniga (hemoglobiinisalduse 1-2%-line ja hematokriti väärtuse 1-3,2%-line suhteline vähenemine) võrdlevates kontrollitud uuringutes pioglitasoniga.

Kasutamine koos teiste hüperglükeemiavastaste ravimitega ja hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia riski suurenemise tõttu kombinatsioonis metformiiniga võib kaaluda metformiini- või pioglitasonikomponendi väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski selle kombinatsiooni kasutamisel (vt lõik 4.2).

Uurimata kombinatsioonid

Incresynci efektiivsus ja ohutus kolmikravis koos sulfonüüluureaga ei ole tõestatud ning see kasutamiskiivi ei ole seetõttu soovitatav.

Incresynci ei tohi kasutada kombinatsioonis insuliiniga, sest selle kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

Silma kahjustused

Tiasolidiindioonidega, sealhulgas pioglitasoniga, on turuletulekujärgselt teatatud äsja tekkinud või raskenenud diabeetilise makulaarsest ödeemist koos nägemisteravuse vähenemisega. Paljud neist patsientidest teatasid samaaegsetest perifeersetest tursetest. Ei ole selge, kas esineb otsene seos pioglitasoni ja makulaarse ödeemi vahel, kuid ravimit väljakirjutavad arstid peavad olema teadlikud makulaarse ödeemi võimalikkusest, kui Incresynci saavad patsiendid teatavad nägemisteravuse häiretest; sel juhul tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti vastuvõtule.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid, angioödem ja eksfoliatiivsed nahaseisundid (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning multiformne erüteem, on täheldatud DPP-4

inhibiitoritega ja neist on alogliptiini puhul turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud. Alogliptiini kliinilistes uuringutes oli anafülaktilistest reaktsioonidest teatamine väikese esinemissagedusega.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkimise riskiga. 13 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli pankreatiidi juhtude üldine esinemissagedus patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiini, 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga, vastavalt 2, 1, 1 või 0 sündmust 1000 patsiendi-aasta kohta. Südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus oli pankreatiidi esinemissagedus alogliptiini või platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 3 või 2 juhtu 1000 patsiendi-aasta kohta. Turuletulekujärgselt on spontaanselt teatatud ägedast pankreatiidist kui kõrvaltoimest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikust sümptomist: püsiv, tugev kõhuvalu, mis võib kiiresti selguda. Pankreatiidi kahtlusel tuleb ravi Incresynciga katkestada; ägeda pankreatiidi kinnitamisel ei tohi ravi Incresynciga uuesti alustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on anamneesis pankreatiit.

Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloossest pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh alogliptiini. Kui kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, tuleb ravi alogliptiiniga lõpetada.

Muud

Randomiseeritud, kontrollitud, topeltpimedates kliinilistes uuringutes, milles osales 8100 pioglitasoniga ja 7400 võrdlusravimiga kuni 3,5 aasta jooksul ravitud patsienti, leiti luumurdude koondanalüüsis kõrvaltoime luumurd suurenenud esinemissagedus naistel.

Luumurde täheldati 2,6%-l pioglitasoni võtnud naistest võrreldes 1,7%-ga võrdlusravimiga ravitud naistest. Luumurdude sageduse suurenemist ei täheldatud pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) võrreldes võrdlusravimiga (1,5%).

Arvutatud luumurdude esinemissagedus oli 1,9 luumurdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 luumurdu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Täheldatud luumurdude suurenenud risk naistel selles pioglitasoni andmekogus on seetõttu 0,8 luumurdu 100 kasutamise patsiendiaasta kohta.

3,5-aastases kardiovaskulaarse riski uuringus PROactive esinesid luumurrud 44/870-l (5,1%; 1,0 luumurdu 100 patsiendiaasta kohta) pioglitasoniga ravitud naispatsiendil võrreldes 23/905 (2,5%; 0,5 luumurdu 100 patsiendiaasta kohta) võrdlusravimiga ravitud naispatsiendiga. Luumurdude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) võrreldes võrdlusravimiga (2,1%).

Mõningad epidemioloogilised uuringud on viidanud luumurdude riski ühesugusele suurenemisele naistel ja meestel. Seega tuleb pikaajalise ravi korral Incresynciga kaaluda luumurdude riski patsientidel (vt lõik 4.8).

Insuliini toime soodustamise tõttu võib pioglitasonravi polütsüstiliste munasarjade sündroomi korral põhjustada ovulatsiooni jätkumist. Neil patsientidel võib esineda rasestumise risk. Seetõttu tuleb patsiente teavitada rasestumise riskist ja kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi Incresynciga katkestada (vt lõik 4.6).

Incresynci tuleb kasutada ettevaatlikult samaaegsel tsütokroom P450 2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiil) või indutseerijate (nt rifampitsiin) manustamisel. Glükeemilist kontrolli tuleb tähelepanelikult jälgida. Tuleb kaaluda pioglitasoni annuse kohandamist soovitatavate annuste ulatuses või suhkurtõve ravi muutmist (vt lõik 4.5).

Incresynci tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku

laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas ja 45 mg pioglitasoni üks kord ööpäevas koosmanustamisel 12 päeva jooksul tervetele isikutele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid alogliptiini, pioglitasoni ega nende aktiivsete metaboliitide farmakokineetikale.

Incresynciga ei ole läbi viidud spetsiifilisi farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid. Järgnevas osas on välja toodud koostoimed, mida on täheldatud Incresynci individuaalsete koostisainete (alogliptiin/pioglitason) puhul, nagu neist on teatatud vastavates ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Koostoimed pioglitasoniga

On teatatud, et pioglitasoni manustamine koos gemfibrosiiliga (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) põhjustab pioglitasoni AUC kolmekordset suurenemist. Annusega seotud kõrvaltoimete sagenemise võimaluse tõttu võib olla vajalik pioglitasoni annuse vähendamine gemfibrosiili samaaegsel manustamisel. Tuleb kaaluda glükeemilise kontrolli hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

On teatatud, et pioglitasoni manustamine koos rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) põhjustab pioglitasoni AUC 54%-list vähenemist. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib olla vajalik pioglitasoni annust suurendada. Tuleb kaaluda glükeemilise kontrolli hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Koostoimete uuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni või metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. Pioglitasoni samaaegne manustamine koos sulfonüüluureatega ei mõjuta sulfonüüluurea farmakokineetikat. Uuringud inimesel ei viita tsütokroom P450 peamiste indutseeritavate ensüümide 1A, 2C8/9 ja 3A4 indutseerimisele. *In vitro* uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibeerimist. Koostoimeid nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimitega, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanalite blokaatorite ja HMGCoA reduktaasi inhibiitoritega, ei ole oodata.

Muude ravimite mõju alogliptiinile

Alogliptiin eritub peamiselt muutumatult uriiniga ja metabolism tsütokroom (CYP) P450 ensüümsüsteemi poolt on ebaoluline (vt lõik 5.2). Seega ei oodata koostoimeid CYP inhibiitoritega ja neid ei ole näidatud.

Kliiniliste koostoimete uuringute tulemused näitavad samuti, et gemfibrosiilil (CYP2C8/9 inhibiitor), flukonasoolil (CYP2C9 inhibiitor), ketokonasoolil (CYP3A4 inhibiitor), tsüklosporiinil (P-glükoproteiini inhibiitor), vogliboosil (alfa-glükosidaasi inhibiitor), digoksiinil, metformiinil, tsimetidiinil, pioglitasonil või atorvastatiinil puuduvad kliiniliselt olulised toimed alogliptiini farmakokineetikale.

Alogliptiini mõju muudele ravimitele

In vitro uuringud näitavad, et alogliptiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 isovorme kontsentratsioonides, mis saavutatakse soovitatava 25 mg alogliptiini annusega (vt lõik 5.2). Seega ei oodata koostoimeid CYP 450 isovormide substraatidega ja neid ei ole näidatud. *In vitro* uuringutes leiti, et alogliptiin ei ole toimeainete eritumisega neerudes seotud transporterite substraat ega inhibiitor. Need transporterid on orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1), OAT3 ja orgaaniliste kationide transporter 2 (OCT2). Lisaks ei viita kliinilised andmed koostoimetele P-glükoproteiini inhibiitorite või substraatidega.

Kliinilistes uuringutes ei olnud alogliptiinil kliiniliselt olulist toimet kofeiini, (R)-varfariini, pioglitasoni, gliburiidi, tolbutamiidi, (S)-varfariini, dekstrometorfaani, atorvastatiini, midasolaami, suukaudse kontratseptiivi (noretindroon ja etinüülöstradiool), digoksiini, feksofenadiini, metformiini või tsimetidiini farmakokineetikale, mistõttu on *in vivo* koostoimete tekkimine CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glükoproteiini ja OCT2 substraatidega vähetõenäoline.

Tervetel inimestel ei ole alogliptiinil manustamisel koos varfariiniga toimet protrombiini ajale ega rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule (INR).

Alogliptiini kombinatsioon teiste antidiabeetiliste ravimitega

Metformiini, pioglitasoni (tiasolidiindioon), vogliboosi (alfaglükosidaasi inhibiitor) ja gliburiidiga (sulfonüüluurea) läbi viidud alogliptiini uuringute tulemused ei ole näidanud mingeid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Incesynci kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed alogliptiini ja pioglitasoni kombineeritud raviga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (pioglitasoniga seotud loote kasvupeetuse ja loote vistseraalsete eripärade kerge sagenemine, vt lõik 5.3). Incesynci ei tohi raseduse ajal kasutada.

Alogliptiiniga seotud risk

Alogliptiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Pioglitasoniga seotud risk

Pioglitasoni ohutuse määramiseks raseduse ajal puuduvad piisavad andmed. Loomkatsetes pioglitasoniga oli jälgitav loote kasvupeetus. See oli omistatav pioglitasoni toimele, mis vähendas emaslooma hüperinsulineemiat ja suurendas insuliiniresistentsust, mis esineb tiinuse ajal, vähendades sellega loote kasvu jaoks vajalike metaboolsete substraatide kättesaadavust. Selle mehhanismi tähtsus inimestel ei ole selge.

Imetamine

Incesynci kombineeritud toimeainetega ei ole lakteerivatel loomadel uuringuid läbi viidud. Individuaalsete toimeainetega läbi viidud uuringutes eritusid nii alogliptiin kui ka pioglitason lakteerivate rottide piima. Ei ole teada, kas alogliptiin ja pioglitason erituvad inimese rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Incesync-ravi katkestamine/loobumine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Incesynci toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Alogliptiiniga läbi viidud loomkatsetes kahjulikke toimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Pioglitasoniga läbi viidud loomade fertiilsuse uuringutes ei esinenud mõju kopulatsioonile, eostamisele ega fertiilsusindeksile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Incesyncil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peavad patsiendid, kellel esinevad nägemishäired, olema autot juhtides või masinaid käsitsedes

ettevaatlikud. Patsiendid peavad olema teadlikud hüpopglükeemia tekkeriskist, kui Incresynci kasutatakse koos teiste diabeedivastaste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpopglükeemiat.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Äge pankreatiit on tõsine kõrvaltoime, mida seostatakse Incresynci komponendi alogliptiiniga (vt lõik 4.4). Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas Stevens-Johnsoni sündroom, anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem, on tõsised ja neid seostatakse Incresynci komponendi alogliptiiniga (vt lõik 4.4). Muid Incresynciga seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, sinusiit, peavalu, hüpopglükeemia, iiveldus, kehakaalu tõus ja turse, võib tekkida sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Incresynci efektiivsuse ja ohutuse toetamiseks läbi viidud kliinilised uuringud hõlmasid alogliptiini ja pioglitasoni koosmanustamist eraldi tablettidena. Siiski on bioekvivalentsuse uuringud näidanud, et Incresynci õhukesed polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed vastavate alogliptiini ja pioglitasoni annustega, mida manustatakse samaaegselt eraldi tablettidena.

Esitatud teave põhineb kokku 3504-l 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 1908 patsienti, keda raviti alogliptiini ja pioglitasoniga ning kes osalesid neljas III faasi topeltpimedas platseebo- või aktiivse ravimiga kontrollitud kliinilises uuringus. Nendes uuringutes hinnati koosmanustatud alogliptiini ja pioglitasoni toimet glükeemilisele kontrollile ja nende ohutust algse kombinatsioonravina, kaksikravina patsientidel, keda algul raviti ainult pioglitasoniga (koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta), samuti täiendava ravina lisaks metformiinile.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi ja sageduse alusel. Sagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus		
	Alogliptiin	Pioglitason	Incresync
Infektsioonid ja infestatsioonid			
ülemiste hingamisteede infektsioonid	sage	sage	sage
nasofarüingiid	sage		
sinusiit		aeg-ajalt	sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
põievähk		aeg-ajalt	
Immuunsüsteemi häired			
ülitundlikkus	teadmata		
ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid		teadmata	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
hüpopglükeemia	sage		sage
Närvisüsteemi häired			
peavalu	sage		sage
hüpesteesia		sage	
unetus		aeg-ajalt	
Silma kahjustused			
nägemishäired		sage	
makulaarne turse		teadmata	

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus		
	Alogliptiin	Pioglitason	Incesync
Seedetrakti häired			
kõhuvalu	sage		sage
gastroösofageaalne reflukshaigus	sage		
kõhulahtisus	sage		
düspepsia			sage
iiveldus			sage
äge pankreatiit	teadmata		
Maksa ja sapiteede häired			
maksafunktsiooni häire, sh maksapuudulikkus	teadmata		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
sügelus	sage		sage
lööve	sage		
eksfoliatiivsed nahaseisundid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom	teadmata		
multiformne erüteem	teadmata		
angioödeem	teadmata		
urtikaaria	teadmata		
bulloosne pemfigoid	teadmata		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
müalgia			sage
luumurd		sage	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
perifeerne turse			sage
kehakaalu tõus			sage
Neerude ja kuseteede häired			
interstitsiaalne nefriit	teadmata		
Uuringud			
kehakaalu tõus		sage	
alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine		teadmata	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgsed spontaansed teated ülitundlikkusreaktsioonidest pioglitasoniga ravitud patsientidel hõlmavad anafülaksia, angioödeemi ja urtikaariat.

Nägemishäiretest on teatatud peamiselt ravi alguses ja see on seotud veresuhkrusisalduse muutustega läätse kumeruse ja refraktiivse indeksi ajutiste muutuste tõttu, nagu on täheldatud teiste hüpoplükeemiliste ravimite puhul.

Tursest teatati 6-9%-l patsientidest, keda raviti pioglitasoniga üle ühe aasta kestnud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Turse esinemissagedus võrdlusrühmades (sulfonüüluurea, metformiin) oli 2-5%. Tursed olid enamasti kerged kuni mõõdukad ega nõudnud tavaliselt ravi katkestamist.

Viidi läbi randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topeltpimedate kliiniliste uuringute koondanalüüs kõrvaltoime luumurd esinemise suhtes. Uuringutes osales 8100 pioglitasoniga ja 7400 võrdlusravimiga kuni 3,5 aasta jooksul ravitud patsienti. Suuremat luumurdude esinemissagedust täheldati pioglitasoni võtvatel naistel (2,6%) võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Luumurdude sageduse suurenemist ei täheldatud pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) võrreldes võrdlusravimiga (1,5%). 3,5-aastases uuringus PROactive esinesid luumurrud 44/870-l (5,1%) pioglitasoniga ravitud naispatsiendil võrreldes 23/905 (2,5%) võrdlusravimiga ravitud naispatsiendiga. Luumurdude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) võrreldes

võrdlusravimiga (2,1%). Turuletulekujärgselt on luumurdudest teatatud nii nais- kui ka meessoost patsientidel (vt lõik 4.4).

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringutes oli keskmine kehakaalu tõus monoteeraapiana manustatud pioglitasoniga 2-3 kg ühe aasta jooksul. See on sarnane sulfonüüluurea aktiivses võrdlusrühmas täheldatuga. Kombineeritud ravi uuringutes põhjustas pioglitason lisatuna metformiinile keskmise kehakaalu tõusu 1,5 kg ühe aasta jooksul ja lisatuna sulfonüüluureale 2,8 kg. Võrdlusrühmades põhjustas sulfonüüluurea lisamine metformiinile kehakaalu keskmise tõusu 1,3 kg ühe aasta jooksul ja metformiini lisamine sulfonüüluureale kehakaalu keskmise languse 1,0 kg.

Kliinilistes uuringutes pioglitasoniga oli ALT suurenemise (> 3 korda üle normi ülemise piiri) esinemissagedus võrdne platseebo puhul täheldatuga, kuid väiksem, kui esines metformiini või sulfonüüluurea võrdlusrühmades. Keskmine maksaensüümide sisaldus vähenes pioglitasonraviga. Turuletulekujärgselt on esinenud maksaensüümide suurenenud sisalduse ja hepatotsellulaarse düsfunktsiooni harvad juhud. Väga harvadel juhtudel on teatatud fataalsest maksapuudulikkusest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Incrasynci üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Alogliptiin

Suurim kliinilistes uuringutes manustatud alogliptiini annus oli 800 mg tervetele isikutele ja 400 mg annused üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele (vastavalt 32 ja 16 korda suurem alogliptiini soovitatavast ööpäevasest annusest 25 mg).

Pioglitason

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitasoni suuremates annustes kui kõige suurem soovitatav annus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teatatud annus 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, seejärel 180 mg ööpäevas seitsme päeva jooksul ei olnud seotud mingite sümptomitega.

Hüpotglükeemia võib esineda kombinatsiooni korral sulfonüüluureate või insuliiniga.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsiendi kliinilise seisundi alusel võtta kasutusele sobivad toetavad meetmed.

Hemodialüüsiga eemaldatakse minimaalsed alogliptiini kogused (3-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldati umbes 7% ravimist). Seetõttu on üleannustamise korral hemodialüüsist vähe kliinilist kasu. Ei ole teada, kas alogliptiin eemaldatakse peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid.

ATC-kood: A10BD09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Incesync on kombinatsioon kahest hüperglükeemiavastasest ravimist, millel on glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel teineteist täiendavad ja erinevad toimemehhanismid: alogliptiin, dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor, ja pioglitason, tiasolidiindioonide klassi kuuluv ravim. Uuringud suhkurtõve loomudelitel näitasid, et samaaegne ravi alogliptiini ja pioglitasoniga põhjustas glükeemilise kontrolli nii aditiivset kui ka sünergistlikku paranemist, suurendas kõhunäärme insuliinisisaldust ja normaliseeris beetarakkude jaotumise kõhunäärmes.

Alogliptiin

Alogliptiin on DPP-4 tugev ja väga selektiivne inhibiitor. Alogliptiin on enam kui 10 000 korda selektiivsem DPP-4 suhtes kui muude sarnaste ensüümide, sealhulgas DPP-8 ja DPP-9 suhtes. DPP-4 on peamine ensüüm, mis osaleb sooles vabanevate inkretiinhormoonide, glükagoonisarnase peptiid-1 (GLP-1) ja GIP (glükoosõltuv insulintroopne polüpeptiid) kiires degradatsioonis; nende sisaldus suureneb vastusena toidule. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja vabanemist kõhunäärme beetarakkudest, samas inhibeerib GLP-1 ka glükagooni vabanemist ning glükoosi tootmist maksas. Seega parandab alogliptiin glükeemilist kontrolli glükoosist sõltuva mehhanismiga, mille abil suureneb insuliini vabanemine ja suure glükoosisisalduse korral väheneb glükagoonisisaldus.

Pioglitason

Pioglitasoni toimeid võib vahendada insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitason toimib spetsiifiliste tuumaretseptorite (peroksisoomi proliferaatori poolt aktiveeritud retseptor gamma) aktiveerimise kaudu, mis viib maksa-, raskkoe- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkuse suurendamisele. On näidatud, et ravi pioglitasoniga vähendab glükoosi tootmist maksas ja suurendab insuliiniresistentsuse korral perifeerset glükoosi omastamist.

Glükeemiline kontroll tühja ja täis kõhuga paraneb 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel pärast ravi pioglitasoniga. Paranenud glükeemiline kontroll on seotud plasma insuliini sisalduse vähenemisega nii tühja kui ka täis kõhuga.

HOMA analüüs näitab, et pioglitason parandab beetarakkude funktsiooni ja suurendab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on näidanud selle toime püsivust.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes põhjustas pioglitason püsivalt albumiini/kreatiniini suhte statistiliselt olulist vähenemist võrreldes algse väärtusega.

Pioglitasoni (45 mg monoterapia vs. platseebo) toimet uuriti väikeses 18-nädalases uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pioglitason oli seotud olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalse rasva kogus vähenes oluliselt, samas kui ekstraabdominaalne rasva mass suurenes. Samasuguste muutustega keharasva jaotuses ravi ajal pioglitasoniga on kaasnenud insuliinitundlikkuse paranemine. Enamikus kliinilistest uuringutest täheldati vähenenud plasma üldtriglütseriidide ja vabade rasvhapete ning suurenenud HDL-kolesterooli sisaldust võrreldes platseeboga koos väikese, kuid kliiniliselt olulise LDL-kolesterooli sisalduse suurendamisega.

Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason plasma üldtriglütseriidide ja vabade rasvhapete sisaldust ning suurendas HDL-kolesterooli sisaldust võrreldes platseebo, metformiini või gliklasiidiga. Pioglitason ei põhjustanud statistiliselt olulisi LDL-kolesterooli sisalduse suurendamist võrreldes platseeboga, samas kui vähenemist täheldati metformiini ja gliklasiidiga. 20-nädalases uuringus vähendas pioglitason lisaks tühja kõhu triglütseriididele ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, mõjutades nii imendunud kui ka maksas sünteesitud triglütseriide. Need toimed olid sõltumatud pioglitasoni toimetest glükeemiale ja statistiliselt oluliselt erinevad glibenklamiidist.

Kliiniline efektiivsus

Incresynci efektiivsuse toetamiseks läbi viidud kliinilised uuringud hõlmasid alogliptiini ja pioglitasoni koosmanustamist eraldi tablettidena. Siiski on bioekvivalentsuse uuringud näidanud, et Incresynci õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed vastavate alogliptiini ja pioglitasoni annustega, mida manustatakse koos eraldi tablettidena.

Alogliptiini ja pioglitasoni koosmanustamist on uuritud kaksikravina patsientidel, keda algul raviti ainult pioglitasoniga (koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta), ja täiendava ravina lisaks metformiinile.

25 mg alogliptiini manustamine 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele põhjustas DPP-4 maksimaalse inhibeerimise 1-2 tunni pärast ja see ulatus 93%-ni nii pärast 25 mg üksikannuse kui ka pärast 14 päeva jooksul üks kord ööpäevas manustamist. DPP-4 inhibeerimine püsis üle 81% 24 tunni möödudes pärast 14-päevast annustamist. Kui määrati keskmine 4 tunni söömisjärgne glükoosikontsentratsioon kokku hommiku-, lõuna- ja õhtusöögi kohta, andis 14-päevane ravi 25 mg alogliptiiniga tulemuseks keskmise platseebo suhtes korrigeeritud vähenemise $-35,2$ mg/dl võrreldes esialgse väärtusega.

Nii 25 mg alogliptiini manustamisel üksi kui ka kombinatsioonis 30 mg pioglitasoniga täheldati 16. nädalal võrreldes platseeboga söömisjärgse glükoosi ja söömisjärgse glükagooni olulist vähenemist ning söömisjärgse aktiivse GLP-1 sisalduse olulist suurenemist ($p < 0,05$). Lisaks põhjustas 25 mg alogliptiini üksi ja kombinatsioonis 30 mg pioglitasoniga statistiliselt olulise ($p < 0,001$) üldtriglütseriidide sisalduse vähenemise 16. nädalal mõõdetuna söömisjärgse $AUC_{(0-8)}$ muutusena esialgsest võrreldes platseeboga.

Kokku 3504 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 1908 patsienti, keda raviti alogliptiini ja pioglitasoniga, osales neljas III faasi topeltpimedas platseebo- või aktiivse ravimi kontrolliga kliinilises uuringus, mis viidi läbi koosmanustatud alogliptiini ja pioglitasoni ohutuse ja toimete hindamiseks glükeemilisele kontrollile. Neis uuringuis osales 312 alogliptiini/pioglitasoniga ravitud patsienti vanuses ≥ 65 aasta. Uuringutes osales 1269 kerge neerukahjustusega ja 161 mõõduka neerukahjustusega patsienti, keda raviti alogliptiini/pioglitasoniga.

Üldiselt parandas ravi alogliptiini soovitatava ööpäevase annusega 25 mg kombinatsioonis pioglitasoniga glükeemilist kontrolli. Seda näitas kliiniliselt ja statistiliselt oluline glükohemoglobiini (HbA1c) ning plasma paastuglükoosisisalduse vähenemine võrreldes kontrolliga alates uuringu algusest kuni uuringu tulemusnäitaja saavutamiseni. HbA1c vähenemine oli sarnane erinevates alarühmades, sealhulgas neerukahjustuse, vanuse, soo ja kehamassiindeksi alusel, samas kui erinevused rasside (nt valgenahalised ja mittevalgenahalised) vahel olid väikesed. Samuti täheldati kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes kontrolliga sõltumata foonravi annusest uuringu alguses. Kõrgem algne HbA1c oli seotud suurema HbA1c vähenemisega. Üldiselt oli alogliptiini toime kehakaalule ja lipiididele neutraalne.

Alogliptiin täiendava ravina lisaks pioglitasonile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine pioglitasonravile (keskmine annus = 35,0 mg, koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta) põhjustas 26. nädalal statistiliselt olulise algse HbA1c ja plasma paastuglükoosisisalduse vähenemise võrreldes platseebo lisamisega (tabel 2). Samuti täheldati 25 mg alogliptiiniga kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes platseeboga sõltumata sellest, kas patsiendid said kaasuvat ravi metformiini või sulfonüüluureaga. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (49,2%), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said platseebot (34,0%) ($p = 0,004$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine raviskeemile 30 mg pioglitasoni kombinatsioonis metformiiniga (keskmine annus = 1867,9 mg) põhjustas 52. nädalal algse HbA1c vähenemise, mis oli mitte halvem ja statistiliselt parem sellest, mis saavutati raviskeemiga 45 mg pioglitasoni kombinatsioonis metformiiniga (keskmine annus = 1847,6 mg, tabel 3). Oluline HbA1c vähenemine,

mida täheldati 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiiniga, oli püsiv kogu 52-nädalase raviperioodi jooksul võrreldes 45 mg pioglitasoni ja metformiiniga ($p < 0,001$ kõigis ajapunktides). Lisaks oli keskmine plasma paastuglukoosisalduse muutus võrreldes algsega 52. nädalal 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiini puhul oluliselt suurem kui 45 mg pioglitasoni ja metformiini puhul ($p < 0,001$). Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiini (33,2%), saavutas 52. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said 45 mg pioglitasoni ja metformiini (21,3%) ($p < 0,001$).

Tabel 2. 25 mg alogliptiini saavutatud HbA1c muutus (%) võrreldes algsega 26. nädalal platseebo kontrollitud uuringus (FAS, LOCF)			
Uuring	Keskmine algne HbA1c (%) (SD)	HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (SE)	Platseeboga korrigeeritud HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (2-poolne 95% CI)
<i>Täiendava kombinatsioonravi platseebokontrollitud uuring</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos pioglitasoniga ± metformiini või sulfonüüluureaga (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = (<i>full analysis set</i>), kogu andmete analüüs LOCF = (<i>last observation carried forward</i>), viimase vaatluse andmete ettetoomisemudel [†] Vähimruutude keskmised, kohandatuna eelneva antihüperglükeemilise ravi staatuse ja algväärtuste suhtes * $p < 0,001$ võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga			

Tabel 3. 25 mg alogliptiiniga saavutatud HbA1c muutus (%) võrreldes algsega aktiivselt kontrollitud uuringus (PPS, LOCF)			
Uuring	Keskmine algne HbA1c (%) (SD)	HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (SE)	HbA1c raviga korrigeeritud keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (1-poolne CI)
<i>Täiendava kombinatsioonravi uuringud</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos pioglitasoni ja metformiiniga vs. tiitritav pioglitason ja metformiin			
Muutus 26. nädalal (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-lõpmatus, -0,35)
Muutus 52. nädalal (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-lõpmatus, -0,28)
PPS = (<i>per protocol set</i>), protokolliga kohane analüüs LOCF = (<i>last observation carried forward</i>), viimase vaatluse andmete ettetoomisemudel * Statistiliselt tõestatud mittehalvemus ja paremus [†] Vähimruutude keskmised, kohandatuna eelneva antihüperglükeemilise ravi staatuse ja algväärtuste suhtes			

Neerukahjustusega patsiendid

Incesync ei ole soovitatav raske neerukahjustuse või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõik 4.2).

Eakad (≥ 65-aastased)

Soovitavate alogliptiini ja pioglitasoni annuste efektiivsus ja ohutus 2. tüüpi suhkurtõvega ≥ 65-aastaste patsientide alarühmas vaadati üle ja leiti, et see vastab < 65-aastaste patsientide profiilile.

Kliiniline ohutus

Ohutus südame-veresoonkonnale

13 uuringu koondanalüüsis olid südame-veresoonkonna nähtudest põhjustatud surmajuhtumite, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti ja surmaga mittelõppenud insuldi üldised esinemissagedused võrreldavad patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga.

Peale selle viidi 5380 patsiendiga, kellel oli olemasolev kõrge südame-veresoonkonna haiguste risk, läbi prospektiivne randomiseeritud südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste ohutusuuring alogliptiini toime uurimiseks võrreldes platseeboga (tavaravile lisamisel) olulistele südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimetele, kaasa arvatud aeg ükskõik millise nähu esmakordse tekkimiseni liitluse näitajast, millesse kuulusid surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja surmaga mittelõppenud insult patsientidel, kellel oli hiljuti (15–90 päeva) esinenud äge pärgarteritega seotud näht. Uuringu algul oli patsientide keskmine vanus 61 aastat, diabeedi keskmine kestus 9,2 aastat ja keskmine HbA1c 8,0%.

Uuring näitas, et alogliptiin ei suurendanud oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete tekkimise riski võrreldes platseeboga [riskisuhe: 0,96; ühepoolne 99% usaldusvahemik: 0...1,16]. Alogliptiini rühmas tekkis oluline südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoime 11,3% patsientidest võrreldes 11,8%-ga platseeborühma patsientidest.

Tabel 4. Südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus esinenud südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimed		
	Patsientide arv (%)	
	Alogliptiin 25 mg	Platseebo
	N = 2701	N = 2679
Esmane liittulemusnäitaja [esmakordne kas surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja surmaga mittelõppenud insult]	305 (11,3)	316 (11,8)
Surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel*	89 (3,3)	111 (4,1)
Surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Surmaga mittelõppenud insult	29 (1,1)	32 (1,2)
* Kokku suri (suremus kõikidel põhjustel) alogliptiini rühmas 153 uuringus osalejat (5,7%) ja platseeborühmas 173 uuringus osalejat (6,5%)		

703 patsiendil tekkis näht oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete teisese liittulemusnäitaja raames (esmakordne kas surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt, surmaga mittelõppenud insult ja kiireloomuline revaskulariseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu). Alogliptiini rühmas tekkis 12,7%-l (344 uuringus osalejat) näht oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete teisese liittulemusnäitaja raames võrreldes 13,4%-ga (359 uuringus osalejat) platseeborühmas [riskisuhe = 0,95; ühepoolne 99% usaldusvahemik: 0...1,14].

Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli südamepuudulikkuse teadete esinemissagedus ravi korral pioglitasoniga samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea ravirühmas, kuid see oli suurenenud kombineeritud ravi korral insuliiniga. Olemasoleva raske makrovaskulaarse haigusega patsientide ravitulemite uuringus oli raske südamepuudulikkuse esinemissagedus 1,6% suurem pioglitasoni puhul kui platseebo puhul, kui need lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see uuringus suuremuse suurenemisele. Turuletulekujärgselt on harva teatatud südamepuudulikkuse juhtudest pioglitasoni kasutamisel, kuid seda on esinenud sagedamini, kui pioglitasoni on kasutatud kombinatsioonis insuliiniga või südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel.

Kardiovaskulaarsete ravitulemite uuringus PROactive randomiseeriti 2. tüüpi suhkurtõvega ja olemasoleva raske kardiovaskulaarse haigusega 5238 patsienti saama pioglitasoni või platseebot lisaks olemasolevale antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aasta jooksul. Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 62 aastat; keskmine suhkurtõve kestus oli 9,5 aastat. Umbes kolmandik patsientidest sai insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Uuringus osalemiseks pidi patsientidel esinema üks või rohkem järgmistest seisunditest: müokardiinfarkt, insult, perkutaanne kardiaalne interventsioon või koronaararteri šunt, äge koronaarsündroom, koronaararterite haigus või perifeersetes arterites obstruktiivne haigus. Umbes pooltel patsientidel oli varasem müokardiinfarkt ja umbes 20%-l oli esinenud insult. Umbes poolel uuringupopulatsioonil esines vähemalt kaks kardiovaskulaarse anamneesi uuringusse kaasamise kriteeriumi. Peaaegu kõik uuringus osalejad (95%) said kardiovaskulaarseid ravimeid [beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, kaltsiumikanalite blokaatorid, nitraadid, diureetikumid, aspiriin, statiinid, fibraadid].

Kuigi uuring ei saavutanud oma esmast tulemusnäitajat, milleks oli mistahes põhjusel suuremuse, mittefataalse müokardiinfarkti, insuldi, ägeda koronaarsündroomi, jala amputeerimise, koronaarse revaskularisatsiooni ja jala revaskularisatsiooni kombineeritud tulemusnäitaja, viitavad tulemused sellele, et pioglitasoni kasutamisega seoses puuduvad pikaajalised kardiovaskulaarsed probleemid.

Siiski oli tursete, kehakaalu tõusu ja südamepuudulikkuse esinemissagedus suurenenud. Suremuse suurenemist südamepuudulikkuse tõttu ei täheldatud.

Hüpopglükeemia

12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpopglükeemia episoodide üldine sagedus väiksem patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, kui patsientidel, keda raviti 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga (vastavalt 3,6%, 4,6%, 12,9% ja 6,2%). Enamik episoodidest olid kerge kuni mõõduka intensiivsusega. 12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpopglükeemia episoodide üldine sagedus väiksem patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, kui patsientidel, keda raviti 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga (vastavalt 0,1%, 0,1%, 0,4% ja 0,4%). Prospektiivses, randomiseeritud, kontrollrühmaga, südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus oli uurija teatatud hüpopglükeemia nähtude arv sarnane patsientidel, kes said lisaks tavaravile platseebot (6,5%) või alogliptiini (6,7%).

Alogliptiini kliiniline uuring pioglitasoni täiendava ravina näitas, et mingit kliiniliselt olulist hüpopglükeemia esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga ei esinenud. Hüpopglükeemia esinemissagedus oli suurem, kui alogliptiini kasutati kolmikravina koos pioglitasoni ja metformiiniga (võrreldes aktiivse kontrolliga). Seda on samuti täheldatud teiste DPP-4 inhibiitoritega.

2. tüüpi suhkurtõvega patsiente (≥ 65 -aastaseid) peetakse tundlikumaks hüpopglükeemia episoodide suhtes kui < 65 -aastaseid. 12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpopglükeemia episoodide esinemissagedus sarnane ≥ 65 -aastastel patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga (3,8%), ja < 65 -aastastel patsientidel (3,6%).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Incresynciga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bioekvivalentsuse uuringud tervetel isikutel on näidanud, et Incresynci õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed vastavate alogliptiini ja pioglitasoni annustega, mida manustatakse koos eraldi tablettidena.

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas ja 45 mg pioglitasoni üks kord ööpäevas koosmanustamisel 12 päeva jooksul tervetele isikutele ei olnud kliiniliselt olulisi toimeid alogliptiini, pioglitasoni ega nende aktiivsete metaboliitide farmakokineetikale.

Incresynci manustamine koos toiduga ei põhjustanud alogliptiini või pioglitasoni plasmakontsentratsiooni muutusi. Seetõttu võib Incresynci manustada koos toiduga või ilma.

Järgnevas osas on välja toodud Incresynci individuaalsete toimeainete (alogliptiin/pioglitason) farmakokineetilised omadused, nagu neist on teatatud vastavates ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Alogliptiin

On näidatud, et alogliptiini farmakokineetika on tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel sarnane.

Imendumine

Alogliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga ei põhjustanud alogliptiini kogu- (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) muutusi. Seetõttu võib alogliptiini manustada koos toiduga või ilma.

Pärast suukaudsete kuni 800 mg üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele imendus alogliptiin kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus 1-2 tundi (keskmine T_{max}) pärast annustamist.

Pärast korduvat annustamist ei täheldatud tervetel isikutel ega 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kliiniliselt olulist kumuleerumist.

Alogliptiini AUC ja C_{max} suurenes proportsionaalselt annuste vahemikus 6,25 mg kuni 100 mg alogliptiini (kattes terapeutilise annusevahemiku). Alogliptiini AUC isikutevaheline variatsioonikoefitsient oli väike (17%).

Jaotumine

Pärast 12,5 mg alogliptiini intravenoosse üksikannuse manustamist tervetele isikutele oli jaotusruumala terminaales faasis 417 l, mis viitab sellele, et toimeaine jaotub kudedes hästi.

Alogliptiin seondub plasmavalkudega 20...30% ulatuses.

Biotransformatsioon

Alogliptiin ei metaboliseeru oluliselt, 60...70% manustatud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga.

Pärast suukaudse [^{14}C] alogliptiini annuse manustamist avastati kaks väheolulist metaboliiti, N-demetüülitud alogliptiin M-I (< 1% lähteühendist) ja N-atsetüülitud alogliptiin M-II (< 6% lähteühendist). M-I on aktiivne metaboliit ja alogliptiiniga sarnane väga selektiivne DPP-4 inhibiitor; M-II-l puudub inhibeeriv aktiivsus DPP-4 või muude DPP-ga seotud ensüümide suhtes. *In vitro* uuringud viitavad sellele, et CYP2D6 ja CYP3A4 osalevad vähesel määral alogliptiini metabolismis.

In vitro uuringud näitavad, et alogliptiin ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2C9 ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 kontsentratsioonides, mis saavutatakse soovitatava 25 mg alogliptiini annusega. *In vitro* uuringud on näidanud, et alogliptiin on nõrk CYP3A4 indutseerija, kuid *in vivo* uuringutes ei indutseeri alogliptiin CYP3A4.

Alogliptiin ei olnud *in vitro* uuringutes järgmiste neerutransporterite inhibiitor: OAT1, OAT3 ja OCT2.

Alogliptiin eksisteerib peamiselt (R)-enantiomeerina (> 99%) ja allub vähesel määral või üldse mitte kiraalsele konversioonile (S)-enantiomeeriks *in vivo*. (S)-enantiomeer ei ole terapeutiliste annuste puhul avastatav.

Eritumine

Alogliptiin eritatakse keskmise terminaaelse poolväärtusajaga ($T_{1/2}$) umbes 21 tundi.

Pärast [^{14}C] alogliptiini suukaudse annuse manustamist eritus 76% koguradioaktiivsusest uriiniga ja 13% roojaga.

Alogliptiini keskmine renaalne kliirens (170 ml/min) oli suurem kui keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (umbes 120 ml/min), mis viitab teatud aktiivsele renaalsele eritumisele.

Ajast sõltuvus

Alogliptiini plasmakontsentratsioon ($AUC_{(0-\infty)}$) oli pärast üksikannuse manustamist sarnane kontsentratsiooniga ühe annustamisintervalli jooksul ($AUC_{(0-24)}$) pärast 6-päevast üks kord ööpäevas annustamist. See näitab, et alogliptiini kineetika pärast korduvate annuste manustamist ei sõltu ajast.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

50 mg alogliptiini üksikannus manustati 4 patsiendirühmale, kellel esines erineva raskusastmega neerukahjustus (CrCl, kasutades Cockcroft-Gaulti valemit): kerge (CrCl = > 50 kuni ≤ 80 ml/min), mõõdukas (CrCl = ≥ 30 kuni ≤ 50 ml/min), raske (CrCl = < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigus hemodialüüsil.

Kerge neerukahjustusega patsientidel täheldati umbes 1,7-kordset alogliptiini AUC suurenemist. Et alogliptiini AUC väärtuste jaotus neil patsientidel oli samas vahemikus kui kontrollisikutel, ei ole vajalik alogliptiini annuse kohandamine kerge neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel või raske neerukahjustuse või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel esines umbes vastavalt 2- ja 4-kordne alogliptiini süsteemse kontsentratsiooni suurenemine. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tehti hemodialüüs kohe pärast alogliptiini annustamist. Keskmiste dialüsaadi kontsentratsioonide alusel eemaldati 3-tunnise hemodialüüsi seansi jooksul umbes 7% toimeainest. Seetõttu tuleb selleks, et hoida alogliptiini süsteemseid kontsentratsioone sarnasena normaalse neerutalitlusega patsientide puhul täheldatutega, kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt ülal ja lõik 4.2) väiksemaid alogliptiini annuseid.

Maksakahjustus

Alogliptiini AUC oli umbes 10% väiksem ja C_{max} võrreldes kontrollisikutega umbes 8% väiksem mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Nende vähenemiste ulatust ei peetud kliiniliselt oluliseks. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...9) alogliptiini annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor > 9) patsientidel ei ole alogliptiini uuritud.

Vanus, sugu, rass, kehakaal

Vanusel (65...81 aastat), sool, rassil (valge, must ja Aasia) ja kehakaalul ei olnud mingit kliiniliselt olulist mõju alogliptiini farmakokineetikale. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Lapsed

Alogliptiini farmakokineetika < 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Pioglitason

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitason seedetraktist kiiresti ja muutumatu pioglitasoni maksimaalne seerumi kontsentratsioon saavutatakse tavaliselt 2 tundi pärast manustamist. Seerumi kontsentratsiooni proportsionaalset suurenemist täheldati annuste 2-60 mg puhul. Tasakaaluseisund saavutatakse pärast 4-7-päevast annustamist. Korduv annustamine ei põhjusta ravimi ega selle metaboliitide kuhjumist. Toit ei mõjuta imendumist. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimestel on 19 l.

Pioglitason ja kõik aktiivsed metaboliidid on ulatuslikult plasmavalkudega seondunud (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitason läbib ulatusliku metabolismi maksas alifaatsete metüleenrühmade hüdroksüülimise teel. See toimub peamiselt tsütokroom P450 2C8 kaudu, kuigi ka teised isovormid osalevad väiksemal määral. Kolm kuuest tuvastatud pioglitasoni metaboliidist on aktiivsed (M-II, M-III ja M-IV). Arvestades aktiivsust, kontsentratsioone ja valkudega seonduvust moodustavad pioglitason ja metaboliit M-III võrdse osa efektiivsusest. Selle alusel on M-IV osa efektiivsuses umbes 3 korda suurem kui pioglitasonil ja M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole näidanud, et pioglitason inhibeeriks mõnda tsütokroom P450 alatüüpi. Tsütokroom P450 peamiste indutseeritavate ensüümide 1A, 2C8/9 ja 3A4 indutseerimist ei toimu.

Koostoimete uuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni või metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teatatud, et pioglitasoni manustamine koos gemfibrosiiliga (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiiniga

(tsütokroom P450 2C8 indutseerija) põhjustab pioglitasoni seerumkontsentratsiooni suurenemist või vähenemist (vt lõik 4.5).

Eritumine

Radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni suukaudse manustamise järel eritus see peamiselt roojaga (55%) ja vähem uriiniga (45%). Loomadel leitakse uriinist või roojast ainult väheses koguses muutumatut pioglitasoni. Muutumatu pioglitasoni keskmine seerumi eritumise poolväärtusaeg inimesel on 5...6 tundi ja selle kõigi aktiivsete metaboliitide jaoks 16...23 tundi.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on pioglitasoni ja selle metaboliitide seerumkontsentratsioonid väiksemad kui normaalse neerutalitlusega isikutel, kuid lähteaine suukaudne kliirens on sarnane. Seega on vaba (seondumata) pioglitasoni kontsentratsioon muutumatu (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pioglitasoni üldkontsentratsioon seerumis ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on sisemine kliirens vähenenud koos suurema seondumata pioglitasoni fraktsiooniga (vt lõik 4.2.)

Eakad (≥ 65 -aastased)

Tasakaaluseisundi farmakokineetika on nii 65-aastastel ja vanematel patsientidel kui ka noorematel isikutel sarnane (vt lõik 4.2).

Lapsed

Pioglitasoni farmakokineetika < 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

IncreSync

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega patsientidele tuleb manustada IncreSynci 12,5 mg / 30 mg üks kord ööpäevas. IncreSynci ei soovitata raske neerukahjustuse või hemodialüüsi saavatele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele. Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole IncreSynci annust vaja kohandada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pioglitasoni sisalduse tõttu ei tohi IncreSynci kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

IncreSynci kombineeritud toimeainetega on läbi viidud kuni 13-nädalase kestusega loomkatsed.

Samaaegne ravi alogliptiini ja pioglitasoniga ei põhjustanud uut toksilisust, samuti ei raskendanud see pioglitasoniga seotud leide. Toimet kummagi ühendi toksikokineetikale ei leitud.

Tiinete rottide kombineeritud ravi alogliptiini ja pioglitasoniga tugevdas pioglitasoniga seotud toimeid lootele (kasvupeetuse ja vistseraalsed eripärad), kuid ei põhjustanud loodete suremust ega teratogeensust.

Järgmised andmed on pärit alogliptiini või pioglitasoniga individuaalselt läbi viidud uuringutest.

Alogliptiin

Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Vastavalt 26- ja 39-nädalastes korduva annustamise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel oli kahjuliku toimeta annus (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) ekspositsiooni korral, mis olid vastavalt 147 ja 227 korda suuremad kontsentratsioonist inimestel soovitatava 25 mg alogliptiini annuse puhul.

Alogliptiin ei olnud genotoksiline standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes.

Alogliptiin ei olnud kartsinogeenne 2-aastases rottidel ja hiirtel läbi viidud kartsinogeensuse uuringus. Isastel rottidel täheldati väikseima kasutatud annuse (27-kordne inimesel esinev kontsentratsioon) juures kusepõies vähest kuni kergelt lihtsat üleminekuperioodi rakkude hüperplaasiat ilma selge täheldatava toimeta (*no observed effect level*, NOEL).

Rottidel ei täheldatud alogliptiini toimeid fertiilsusele, reproduktiivsusele ega varasele embrüonaalsele arengule süsteemse kontsentratsiooni korral, mis ületas oluliselt kontsentratsioone inimestel soovitatava annuse korral. Kuigi mõju fertiilsusele ei esinenud, täheldati isasloomadel ebanormaalsete spermatoosidide arvu statistilist suurenemist kontsentratsiooni korral, mis ületas oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse korral.

Rottidel läbib alogliptiin platsentat.

Alogliptiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel süsteemse kontsentratsiooni puhul NOAEL-i juures, mis ületab oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse puhul. Suuremad alogliptiini annused ei olnud teratogeensed, kuid põhjustasid toksilisust emasloomadel ja olid seotud luude luustumise aeglustumise ja/või puudumise ning loote vähenenud kehakaaluga.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei kahjustanud kontsentratsioonid, mis ületasid olulisel määral kontsentratsiooni inimestel soovitava annuse puhul, arenevat loodet ega mõjutanud järglaste kasvu ja arengut. Suuremad alogliptiini annused langetasid järglaste kehakaalu ja avaldasid mõningast mõju arengule, kuid toime arengule oli väiksem.

Lakteerivatel rottidel tehtud katsed näitavad, et alogliptiin eritub rinnapiima.

Noortel rottidel ei täheldatud alogliptiiniga seotud toimeid pärast korduvate annuste manustamist 4 ja 8 nädala jooksul.

Pioglitason

Toksikoloogia uuringutes esines pärast korduvat annustamist hiirtele, rottidele, koertele ja ahvidele järjekindlalt plasmamahu suurenemist hemodilutsiooniga, aneemiat ja pöörduvat ekstsentrilist südame hüpertroofiat. Lisaks täheldati suurenenud rasvaladestumist ja infiltraatsiooni. Neid leide täheldati kõigil liikidel plasmakontsentratsioonide korral, mis olid väiksemad või võrdsed 4-kordse kliinilise kontsentratsiooniga. Loomkatsetes pioglitasoniga oli jälgitav loote kasvupeetus. See oli omistatav pioglitasoni toimele, mis vähendas ema hüperinsulineemiat ja suurendas raseduse ajal esinevat insuliiniresistentsust, vähendades sellega loote kasvu jaoks vajalike metaboolsete substraatide kättesaadavust.

Pioglitasonil puudus genotoksiline potentsiaal mitmetes *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse testides. Pioglitasoniga kuni 2 aasta jooksul ravitud rottidel esines kusepõie epiteeli hüperplaasia (isased ja emased) ja kasvajate (isased) suurenenud esinemissagedus.

Kusekivide tekkimist ja olemasolu koos järgneva ärrituse ning hüperplaasiaga peeti mehaaniliseks aluseks täheldatud tumorigeensele vastusele isasrottidel. 24-kuuline mehhanismi uuring isasrottidel

näitas, et pioglitasoni manustamine põhjustas põies hüperplastiliste muutuste suurenenud esinemissagedust. Dieediga happelisuse suurendamine vähendas oluliselt kasvajate esinemist, kuid ei likvideerinud seda. Mikrokristallide olemasolu süvendas hüperplastilist vastust, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isasroti tumorigeensete leidude tähtsust inimesele ei saa välistada.

Tumorigeenne vastus puudus mõlemast soost hiirtel. Kusepõie hüperplaasiat ei täheldatud koertel ega ahvidel, keda raviti pioglitasoniga kuni 12 kuu jooksul.

Perekondliku adenomatoosse polüpoosi loomudelisel suurendas ravi kahe muu tiasolidiindiooniga kasvajate arvu käärsooles. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Keskkonnariski hindamine

Pioglitasoni kliinilisel kasutamisel ei oodata mõju keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti südamik

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüütselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat

Õhuke polümeerikate

12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid	25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid	25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Hüpromelloos	Hüpromelloos	Hüpromelloos
Talk	Talk	Talk
Titaandioksiid (E171)	Titaandioksiid (E171)	Titaandioksiid (E171)
Makrogool 8000	Makrogool 8000	Makrogool 8000
Punane raudoksiid (E172)	Punane raudoksiid (E172)	Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)	Kollane raudoksiid (E172)	

Trükivärv

12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid	25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid	25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Šellak	Šellak	Šellak
Punane raudoksiid (E172)	Must raudoksiid (E172)	Must raudoksiid (E172)
Karnaubavaha		
Glütseroolmonooleaat		

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nailon/alumiinium/polüvinüülkloriidist (PVC) blistrid, mis on kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga. Pakendi suurused: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 või 100õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19/09/2013
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev: 24/05/2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alogliptiin/pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg alogliptiini (bensoaadina) ja 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Incesync 25 mg / 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 25 mg / 30 mg tabletid

alogliptiin/pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alogliptiin/pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg alogliptiini (bensoadina) ja 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Incesync 25 mg / 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võtkood

Lisatud on 2D-võtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 25 mg / 45 mg tabletid

alogliptiin/pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin/pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoadina) ja 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Incesync 12,5 mg / 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Incesync 12,5 mg / 30 mg tabletid
alogliptiin/pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Incesync 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Incesync 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Incesync 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alogliptiin/pioglitason

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teistele kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Incesync ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Incesynci võtmist
3. Kuidas Incesynci võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Incesynci säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Incesync ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Incesync

Incesync sisaldab ühes tablettis kahte erinevat toimeainet, alogliptiini ja pioglitasoni:

- alogliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 inhibiitoriteks (dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid). Alogliptiin suurendab insuliinisaldust organismis pärast sööki ja vähendab suhkruisaldust.
- pioglitason kuulub tiasolidiindioonideks nimetatavate ravimite rühma. See aitab teie kehal paremini kasutada toodetavat insuliini.

Need mõlemad ravimirühmad on suukaudsed diabeedivastased ravimid.

Milleks Incesynci kasutatakse

Incesynci kasutatakse veresuhkruisalduse vähendamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel. 2. tüüpi suhkurtõbe nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks ehk NIDDM-iks.

Incesynci võetakse siis, kui veresuhkru taset ei suudeta piisavalt kontrollida dieedi, füüsilise koormuse ega teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega, nagu pioglitason või koos võetavad pioglitason ja metformiin. Teie arst kontrollib Incesynci toimet 3 ja 6 kuud pärast seda, kui alustasite selle võtmist.

Kui te juba võtate alogliptiini ja pioglitasoni eraldi tablettidena, saab need asendada Incesynci ühe tabletiga.

On tähtis, et jätkaksite dieeti ja füüsilist koormust puudutavate nõuannete järgimist oma meditsiiniõde või arsti käest saadud juhendite kohaselt.

2. Mida on vaja teada enne Incresynci võtmist

Incresynci ei tohi võtta

- kui olete alogliptiini, pioglitasoni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon mis tahes sarnase ravimi suhtes, mida te võtate oma veresuhkrusisalduse kontrolli all hoidmiseks. Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid võivad olla lööve, kõrgemad punased laigud nahal (nahalööve), näo, huulte, keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamisraskust. Täiendavateks sümptomiteks võivad olla üldine sügelus ja kuumatunne, mis hõlmab eriti peanahka, suud, kõri, peopesasid ja jalataldu (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus;
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos (halvasti ravitud suhkurtõve raske tüsistus). Selle sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane janu, sage urineerimine, söögiisu kaotus, iiveldus või oksendamine ja kiire kehakaalu kaotus;
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk;
- kui teil on veri uriinis, mida arst ei ole kontrollinud. Ärge võtke Incresynci ja laske oma arstil uurida teie uriini niipea kui võimalik.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Incresynci võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie keha ei tooda insuliini);
- kui te võtate suhkurtõve vastu ravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks (nt glipisiid, tolbutamiid, glibenklamiid), või insuliini;
- kui teil esineb südamehaigus või vedelikupeetus. Peate arstile ütlema ka, kui võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis võivad samuti põhjustada vedelikupeetust ja turseid;
- kui te olete eakas ja võtate insuliini, sest teil võib esineda südameprobleemide suurenenud tekkerisk;
- kui teil on probleeme maksa või neerudega. Enne kui alustate selle ravimi võtmist, võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksa- ja neerutalitlust. Seda kontrolli võidakse korrata teatud ajavahemike järel. Neeruhaiguse korral võib arst Incresynci annust vähendada;
- kui teil on teatud tüüpi diabeetiline silmahaigus, mida nimetatakse maakula ödeemiks (silma tagaosa turse);
- kui teil on tsüstid munasarjades (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Võib esineda suurenenud võimalus rasestuda, sest te võite pärast Incresynci võtmist uuesti ovuleerida. Kui see kehtib teie kohta, kasutage plaanimata raseduse vältimiseks sobivat raseduse vältimise meetodit;
- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus.

Vereanalüüsides võivad ilmnedä vähesed muutused rakkude arvus. Teie arst võib neid tulemusi teiega arutada.

Suurem luumurdude arv esines patsientidel, eriti naistel, kes võtsid pioglitasoni. Teie arst arvestab seda teie suhkurtõve ravis.

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda alogliptiini võtmine lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Incresynci ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta andmete puudumise tõttu.

Muud ravimid ja Incresync

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti õelge oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimiteist:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks),
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja muude infektsioonide raviks).

Kontrollitakse teie veresuhkrut ja vajalik võib olla Incresynci annuse muutmine.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Incresynci kasutamise kohta rasedatel või imetamise ajal ei ole kogemusi. Incresynci ei tohi kasutada raseduse või imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teil võivad selle ravimi võtmise ajal esineda nägemishäired. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid. Incresynci võtmine koos teiste suhkurtõvevastaste ravimitega võib põhjustada madalat veresuhkrusisaldust (hüpoglükeemia), mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Incresync sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile õelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne Incresynci võtmist nõu oma arstiga.

Incresync sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Incresynci võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst ütleb teile, kui palju Incresynci te peate võtma ja kas te peate muutma teiste võetavate ravimite annuseid.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on üks 25 mg / 45 mg tablett.

Incresynci tuleb võtta üks kord ööpäevas. Neelake tabletid alla tervelt koos veega. Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on neeruprobleemid, võib arst teile määrata väiksema annuse.

Kui te järgite diabeetiku dieeti, peate seda jätkama ka Incresynci võtmise ajal.

Teie kehakaalu tuleb kontrollida regulaarsete ajavahemike tagant; kehakaalu tõusust rääkige oma arstile.

Kui te võtate Incresynci rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette või kui keegi teine või laps võtab teie ravimit, pöörduge kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke see infoleht või mõned tabletid kaasa, et teie arst teaks täpselt, mida olete võtnud.

Kui te unustate Incresynci võtta

Kui te unustasite annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Incresynci võtmise

Ärge lõpetage Incresynci võtmist arstiga nõu pidamata. Teie veresuhkrusisaldus võib suureneda, kui lõpetate Incresynci võtmise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Incresynci võtmine ja teatage kohe arstile, kui märkate mõnda järgmistest **tõsisest kõrvaltoimetest**.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- **Äkki tekkiv ja raske luuvalu või liikumatus** (eriti naistel).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- **Põievähi sümptomid**, sealhulgas veri uriinis, valu urineerimisel või äkki tekkiv vajadus urineerida.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- **Allergiline reaktsioon**. Sümptomitena võivad esineda lööve, nõgestõbi, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, nää, kurgu või keele turse ja minestamine.
- **Tõsine allergiline reaktsioon**: nahakahjustused või laigud teie nahal, mis võivad edasi areneda kahvatu või punase rõngaga ümbritsetud haavanditeks, villideks ja/või naha koorumiseks, millega võivad kaasnedä sümptomid nagu sügelus, palavik, üldine halb enesetunne, liigesvalulikkus, nägemishäired, kuumatunne, valulikud või sügelevad silmad ja haavandid suus (Stevensi-Johnsoni sündroom ja mitmekujuline erüteem).
- **Tugev ja püsiv valu** kõhus (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, ja lisaks ka iiveldus ja oksendamine, sest see võib olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) tunnus.

Kui teil esinevad järgmised kõrvaltoimed, peate seda **arutama oma arstiga**.

Sage

- **Madala veresuhkrusisalduse** (hüpoglükeemia) **sümptomid** võivad esineda Incresynci võtmisel kombinatsioonis insuliini või sulfonüüluurea preparaatidega (nt glipisiid, tolbutamiid, glibenklamiid).
Sümptomid võivad olla: värisemine, higistamine, ärevus, hägune nägemine, huulte kipitus, kahvatus, meeleolu muutused või segadus. Teie veresuhkrusisaldus võib langeda normaalsest tasemest allapoole, kuid seda saab jälle normaliseerida suhkru manustamisega. Soovitav on kaasas kanda paari suhkrutükki, maiustusi, küpsiseid või magusat puuviljamahla;
- külmetus või gripilaadsed sümptomid, nagu kurguvalu, ninakinnisus;
- põskkoopapõletik (sinusiit);
- nahasügelus;
- peavalu;
- kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- seedehäired, kõrvetised;
- iiveldus;
- lihasvalu;
- tuimustunne mõnes kehaosas;
- nägemise ähmastumine või häired;
- kehakaalu tõus;
- paistes või pundunud käed või jalad;
- lööve.

Aeg-ajalt

- unehäired.

Teadmata

- nägemishäired (põhjuseks seisund nimega maakula ödeem);
- maksaprobleemid, nagu iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, ebataoline või seletamatu väsimus, isu puudumine, tume uriin või naha ning silmavalgete muutumine kollaseks;
- neeru säiosa põletik (interstitsiaalne nefriit);
- nahavillid (bulloosne pemfigoid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Incresynci säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Incresync sisaldab

- Toimeained on alogliptiin ja pioglitason.

Üks 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab alogliptiinbensoaati ja pioglitasonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg alogliptiinile ja 30 mg pioglitasonile.

- Teised abiained on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), makrogool 8000, šellak ja must raudoksiid (E172). Vt lõik 2 „Incresync sisaldab laktoosi“.

Üks 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab alogliptiinbensoaati ja pioglitasonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg alogliptiinile ja 45 mg pioglitasonile.

- Teised abiained on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), makrogool 8000, šellak ja must raudoksiid (E172). Vt lõik 2 „Incresync sisaldab laktoosi“.

Üks 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab alogliptiinbensoaati ja pioglitasonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile ja 30 mg pioglitasonile.

- Teised abiained on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), makrogool 8000, šellak ja glütseroolmonooleaat. Vt lõik 2 „Incresync sisaldab laktoosi“.

Kuidas Incresync välja näeb ja pakendi sisu

- Incresync 25 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on virsikuvärvi, ümmargused (ligikaudu 8,7 mm läbimõõduga), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „A/P” ja „25/30”.
- Incresync 25 mg / 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on punased, ümmargused (ligikaudu 8,7 mm läbimõõduga), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „A/P” ja „25/45”.
- Incresync 12,5 mg / 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on heledat virsikuvärvi, ümmargused (ligikaudu 8,7 mm läbimõõduga), kaksikkumerad. õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on punase värviga trükitud „A/P” ja „12.5/30”.

Incresync on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.