

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 12,5 mg/30 mg filmtabletta
Incesync 25 mg/30 mg filmtabletta
Incesync 25 mg/45 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Incesync 12,5 mg/30 mg filmtabletta

12,5 mg alogliptinnek és 30 mg pioglitazonnak megfelelő alogliptin-benzoát illetve pioglitazon-hidroklorid tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

121 mg laktóz (monohidrát formában) tablettánként.

Incesync 25 mg/30 mg filmtabletta

25 mg alogliptinnek és 30 mg pioglitazonnak megfelelő alogliptin-benzoát, illetve pioglitazon-hidroklorid tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

121 mg laktóz (monohidrát formában) tablettánként.

Incesync 25 mg/45 mg filmtabletta

25 mg alogliptinnek és 45 mg pioglitazonnak megfelelő alogliptin-benzoát illetve pioglitazon-hidroklorid tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

105 mg laktóz (monohidrát formában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Incesync 12,5 mg/30 mg filmtabletta

Halvány őszibarackszínű, kerek (körülbelül 8,7 mm-es átmérőjű), bikonvex filmtabletta, egyik oldalon piros jelölőfestékes „A/P” és „12.5/30” nyomással.

Incesync 25 mg/30 mg filmtabletta

Őszibarackszínű, kerek (körülbelül 8,7 mm-es átmérőjű), bikonvex filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékes „A/P” és „25/30” nyomással.

Incesync 25 mg/45 mg filmtabletta

Piros, kerek (körülbelül 8,7 mm-es átmérőjű), bikonvex filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékes „A/P” és „25/45” nyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Incesync másod- és harmadvonalú kezelésként javallott felnőtt, 18 éves és annál idősebb, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére:

- diéta és testmozgás mellett kiegészítő terápiaként olyan felnőtt betegek (főként túlsúlyos) glykaemiás kontrolljának javítására javallott, akiknek kontrollja pioglitazonnal önmagában nem megfelelő, és akiknél a metformin ellenjavallat vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.
- metforminnal kombinációban (azaz hármas kombinációs terápiaként) diéta és testmozgás mellett olyan felnőtt betegek (főként túlsúlyos) glykaemiás kontrolljának javítására ajánlott, akiknek kontrollja nem megfelelő metformin és pioglitazon maximálisan tolerálható dózisa mellett.

Az Incresync alkalmazható továbbá a külön adott alogliptin és pioglitazon tabletták helyettesítésére azoknál a 18 éves vagy idősebb, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél, akiket már kezelnek ezzel a kombinációval.

Az Incresync terápia megkezdése után 3-6 hónappal a betegeket felül kell vizsgálni a terápiára adott válasz alkalmasságának (pl. HbA1c-csökkenés) értékelése céljából. Azon betegeknél, akinél nem jelentkezik megfelelő válasz, az Incresync adását meg kell szüntetni. A tartós pioglitazon terápia lehetséges kockázatainak fényében, a felíróknak a további rutin ellenőrzésekkor igazolnia kell, hogy az Incresync előnye fennáll (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A különböző adagolási sémákhoz az Incresync elérhető 25 mg/30 mg-os, 25 mg/45 mg-os és 12,5 mg/30 mg-os hatáserősségű filmtablettaként.

Felnőttek (≥ 18 éves)

A dózist a beteg jelenlegi kezelési sémája alapján egyedileg kell megállapítani.

Olyan betegeknél, akik a metformint nem tolerálják, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, önmagában pioglitazonnal nem kontrollálhatók megfelelően, az Incresync ajánlott adagja egy 25 mg/30 mg-os vagy 25 mg/45 mg-os tablettá naponta egyszer, a már szedett pioglitazon dózisától függően.

Azon betegeknél, akik pioglitazon és a metformin maximális tolerálható dózisának kettős terápiájával nem kontrollálhatók megfelelően, a metformin dózisát fenn kell tartani, és egyidejűleg Incresyncet kell adni. Az ajánlott adag egy 25 mg/30 mg-os vagy 25 mg/45 mg-os tablettá naponta egyszer, a már szedett pioglitazon dózisától függően.

Óvatosan kell eljárni, ha az alogliptint tiazolidindionnal és metforminnal alkalmazzák, mivel a hypoglykaemia fokozott kockázatát figyelték meg ezen hármas terápia esetén (lásd 4.4 pont). Hypoglykaemia esetén a tiazolidindion vagy a metformin alacsonyabb dózisa mérlegelhető.

Azoknál a betegeknél, akik külön alogliptin és pioglitazon tablettákról váltanak, mind az alogliptin, mind a pioglitazon a már alkalmazott napi dózisban adagolandó.

Maximális napi dózis

Az ajánlott maximális 25 mg-os alogliptin és 45 mg-os pioglitazon dózist nem szabad túllépni.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves)

Dózismódosítás az életkor alapján nem szükséges (lásd 4.4 pont). Azonban előrehaladott korú betegeknél, az ebben a betegcsoportban potenciálisan csökkent veseműködés miatt, az alogliptin adagolásának konzervatívnek kell lennie.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban (kreatinin clearance (CrCl) > 50 - ≤ 80 ml/perc) szenvedő betegeknél az Incresync dózisának módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos vesekárosodásban ($\text{CrCl} \geq 30 - \leq 50$ ml/perc) szenvedő betegek részére az alogliptin ajánlott dózisének felét kell adni. Ezért a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek részére napi egy 12,5 mg/30 mg-os tablettát ajánlott (lásd 5.2 pont).

Az Incresync nem ajánlott súlyos vesekárosodásban ($\text{CrCl} < 30$ ml/perc) szenvedő vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisre szoruló betegek részére.

A vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott az Incresync megkezdése előtt majd utána rendszeresen (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az Incresync nem alkalmazható májkárosodott betegeknél (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Incresync biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

Az Incresyncet naponta egyszer kell bevenni étellel vagy anélkül. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres dózist bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység vagy a kórtörténetben bármilyen dipeptil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóval szembeni, súlyos túlérzékenysége reakció, beleértve az anafilaxiás reakciót, az anafilaxiás shockot és az angiooedemát (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Szívelégtelenség vagy szívelégtelenség a kórtörténetben (*New York Heart Association NYHA* I-IV stádium (lásd 4.4 pont).
- Májkárosodás (lásd 4.4 pont).
- Diabeteses ketoacidosis.
- Jelenlegi hólyagtumor vagy hólyagtumor a kórtörténetben (lásd 4.4 pont).
- Ki nem vizsgált makroszkópos hematuria (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az Incresync nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az Incresync nem helyettesíti az inzulint, inzulint igénylő betegeknél.

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékviisszatartást okozhat, mely súlyosbíthatja vagy kiválthatja a szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes myocardialis infarctus vagy tüneteket okozó coronaria betegség vagy idősek), az orvosnak a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a pioglitazon terápiát, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell a szívelégtelenség okozta panaszokat és tüneteket, a testtömeg növekedését vagy az ödémát, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A forgalomba hozatal követően egyes esetekben szívelégtelenséget jelentettek pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén vagy olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében szívelégtelenség szerepelt. A betegeknél a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén

figyelní kell a szívelégtelenség okozta panaszokat és tüneteket, a testtömeg növekedését vagy az ödémát. Mivel mind az inzulin mind a pioglitazon társul folyadékretenciával, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. Pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-ok), köztük szelektív COX-2-gátlókat egyidejűleg alkalmazó betegeknel perifériás oedema és szívelégtelenség forgalomba hozatal utáni eseteit is jelentették. A kardiális állapot bármely romlása esetén az Incresync kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak legfeljebb 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

Idős betegek

Az életkor-függő kockázatok (különösen a pioglitazon-kezeléshez társult hólyagtumor, törések és szívelégtelenség) fényében idős betegek Incresync kezelése előtt és alatt gondosan mérlegelni kell az előnyök és kockázatok arányát.

Hólyagtumor

Kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise szerint hólyagtumor eseteit gyakrabban jelentették a pioglitazonnal kezelt (12 506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10 212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31; p = 0,029). Azon betegek kizárása után, akik a gyógyszert a hólyagtumor diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szintén arra engedtek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknel fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, azonban nem minden vizsgálatban azonosítottak statisztikailag szignifikáns kockázatnövekedést.

Az Incresync kezelés megkezdése előtt a hólyagtumor kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok között szerepel az életkor, a dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás gyógyszerek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A kezelés megkezdése előtt minden makroszkópos hematuriót ki kell vizsgálni.

A betegeknek tanácsolni kell, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkópos hematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizeletelési inger jelentkezik.

A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után hepatocellularis diszfunkció eseteit ritkán jelentették (lásd 4.8 pont). Forgalomba hozatal követően hepaticus diszfunkcióról, köztük májelégtelenségről szóló jelentések érkeztek alogliptin esetén. Az Incresynckel kezelt betegekben emiatt a májenzimek időszakos monitorozása ajánlott. A májenzimeket a terápia megkezdése előtt minden betegnel ellenőrizni kell. Incresync terápia nem kezdhető olyan betegeknel, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek (az ALT > 2,5-szerese a normálérték felső határának), vagy májbetegsége utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

Az Incresync terápia megkezdését követően a májenzim-szintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALT szint a normálérték felső határának háromszorosa fölé emelkedik a terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALT-szint a normálérték felső határának háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha bármely betegnel rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet is lehet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A beteg Incresync terápiájának a laboratóriumi értékelésekig történő folytatásáról való döntést a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

Vesekárosodás

Mivel a közepesen súlyos, vagy a súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisre szoruló betegeknél az alogliptin dózisének módosítása szükséges, ezért a vesefunkció megfelelő monitorozása ajánlott az Incresync megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.2 pont).

Az Incresync nem ajánlott súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisre szoruló betegek részére. Dializált betegekben a pioglitazon és alogliptin alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ, ezért ilyen betegeknek az alogliptin és pioglitazon nem adható együtt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hízás

A pioglitazon klinikai vizsgálataiban dóziszfüggő testtömeg-gyapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodásának és esetenként a folyadék retenciójának következménye lehet. Néhány esetben a testtömeg-növekedés a szívélgtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A cukorbetegség kezelésének része az étrend-szabályozás. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontrollált étrend szigorú betartására.

Hematológia

Pioglitazon terápia során az átlagos hemoglobin és a hematokrit kismértékben csökkent (4%-os, ill. 4,1%-os relatív csökkenés), amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollált vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobin és 3,6-4,1%-os hematokrit relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfanilureával és inzulinnal kezelt betegek (1-2%-os hemoglobin és 1-3,2%-os hematokrit relatív csökkenés) esetén is.

Alkalmazás más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel és a hypoglykaemia

Metforminnal való kombináció esetén a hypoglykaemia fokozott kockázata miatt, ha ezt a kombinációt alkalmazzák, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a metformin vagy a pioglitazon komponens alacsonyabb dózisa mérlegelhető (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgált kombinációk

Az Incresync biztonságosságát és hatásosságát szulfanilureával hármas terápiában még nem állapították meg, így alkalmazása nem ajánlott.

Az Incresync nem alkalmazható inzulinnal kombinálva, mivel ezen kombináció biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg.

Szembetegségek

Tiazolidindionokkal, köztük pioglitazonnal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően újonnan jelentkező vagy rosszabbodó, csökkent látásélességgel járó diabéteses macula oedemát jelentettek. Ezen betegek közül sok jelentett egyidejű perifériás ödámát. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a felírónak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha az Incresyncet szedő beteg a látásélesség zavarairól számol be. A megfelelő szemészeti beutalást mérlegelni kell.

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, köztük anafilaxiás reakciókat, angiooedemát, és exfoliatív bőrreakciókat beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és erythema multiformét figyeltek meg DPP-4-gátlóknál, és spontán jelentettek alogliptinnél a forgalomba hozatalt követően. Az alogliptin klinikai vizsgálataiban anafilaxiás reakciókat kis gyakorisággal jelentettek.

Pancreatitis acuta

DPP-4-gátlók alkalmazása pancreatitis acuta kialakulásának kockázatával társult. 13 vizsgálat adatainak összesített elemzésében a pancreatitis jelentések teljes aránya 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegekben, sorrendben 2, 1, 1 illetve 0 esemény volt 1000 betegévenként. A kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatban a pancreatitistről szóló jelentések aránya az alogliptinnel vagy placebóval kezelt betegekben sorrendben 3 illetve 2 esemény volt 1000 betegévenként. Forgalomba hozatalt követően spontán jelentettek pancreatitis acuta mellékhatásokat. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis acuta jellemző tüneteiről: tartós, erős hasi fájdalom, mely a hát felé sugározhat. Pancreatitis gyanúja esetén az Incresync adását le kell állítani. Ha a pancreatitis acuta beigazolódik az Incresync adását nem szabad újratekdeni. Ha a beteg kórtörténetében pancreatitis szerepel, elővigyázatosság javasolt.

Bullózus pemphigoid

A forgalomba hozatalt követően a DPP-4 inhibitorokat, köztük az alogliptint szedő betegekben bullózus pemphigoid előfordulására vonatkozó jelentések érkeztek. Bullózus pemphigoid gyanúja esetén az alogliptin szedését abba kell hagyni.

Egyebek

Nőknél a csonttörések fokozott gyakoriságát észlelték több, mint 8100 pioglitazonnal és 7400 összehasonlító szerrel legfeljebb 3,5 évig kezelt betegen végzett randomizált, kontrollós, kettős-vak, klinikai vizsgálatokból származó csonttörés mellékhatások összesített elemzésekor.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%–ánál figyeltek meg, szemben az összehasonlító szerrel kezelt nők 1,7%–ával. Nem észlelték a törések arányának emelkedését pioglitazonnal (1,3%) *versus* összehasonlító szerrel (1,5%) kezelt férfiaknál.

A számított törési gyakoriság 1,9 törés/100 betegév volt pioglitazonnal kezelt nőknél és 1,1 törés/100 betegév összehasonlító szerrel kezelt nőknél. A nőkre vonatkozó megfigyelt törési kockázat többlet ebben a pioglitazon adatcsoportban ezért 0,8 törés/100 kezelt betegév.

A kardiovaszkuláris kockázat 3,5 évig tartó PROactive vizsgálatában 44/870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg (5,1%; 1,0 törés/100 betegév) tapasztalt töréseket szemben az összehasonlító szerrel kezelt 23/905 nőbeteggel (2,5%; 0,5 törés/100 betegév). Nem észlelték a törések arányának emelkedését pioglitazonnal (1,7%) *versus* összehasonlító szerrel (2,1%) kezelt férfiaknál.

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörések hasonlóan emelkedett kockázatára utalt férfiaknál és nőknél. A csonttörés kockázatát figyelembe kell venni az Incresyncel kezelt betegek tartós gondozásakor (lásd 4.8 pont).

Az inzulin hatásának fokozódása következtében a policisztás ovarium szindrómában szenvedő betegeknek a pioglitazon kezelés az ovuláció visszatértét eredményezheti. Ezeket a betegeket veszélyeztetheti a terhesség kialakulása. A betegeket ezért figyelmeztetni kell a terhesség kockázatára, továbbá, ha a beteg teherbe kíván esni vagy a terhesség bekövetkezik, az Incresync kezelést meg kell szakítani (lásd 4.6 pont).

Incresync óvatosan használandó citokróm P450 2C8-gátlók (pl. gemfibrozil) és induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazásakor. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. A pioglitazon dózisának módosítása az ajánlott adagolási rendben vagy a diabetes kezelésének megváltoztatása megfontolandó (lásd 4.5 pont).

Az Incresync tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egészséges egyéneken napi egyszeri 25 mg alogliptin és napi egyszeri 45 mg pioglitazon 12 napos egyidejű alkalmazásának nem volt klinikailag releváns hatása az alogliptin, a pioglitazon és aktív metabolitjaik farmakokinetikájára.

Specifikus farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek Incresyncel. A következő szakasz körvonalazza az Incresync egyes összetevőinél (alogliptin/pioglitazon) megfigyelt kölsönhatásokat, ahogy azok az alkalmazási előírásaikban szerepelnek.

Kölsönhatások pioglitazonnal

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8-gátló) együttes alkalmazásakor a pioglitazon AUC-értékének háromszoros növekedéséről számoltak be. Mivel a dózisfüggő nemkívánatos események gyakorisága fokozódhat, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükséges lehet a pioglitazon adagjának csökkentése. A glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazásakor a pioglitazon AUC-értékének 54%-os csökkenéséről számoltak be. Rifampicinnel együttes alkalmazás esetén szükséges lehet a pioglitazon adagjának emelése. A glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok kimutatták, hogy a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára ill. farmakodinamikájára. Pioglitazon és szulfonilureák együttes alkalmazása látszólag nem gyakorol hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatok nem utalnak az indukálható fő citokróm P450, az 1A, a 2C8/9 és a 3A4A indukciójára. *In vitro* vizsgálatok nem mutattak ki gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz gátlók) kölsönhatások nem várhatók.

Más gyógyszerek hatásai az alogliptinre

Az alogliptin elsősorban változatlan formában választódik ki a vizeletbe. A citokróm (CYP) P450 enzimrendszeren való metabolizmusa elhanyagolható (lásd 5.2 pont). CYP-gátlókkal való interakció így nem várható és interakciót eddig nem mutattak ki.

Klinikai interakciós vizsgálatokból származó adatok azt is igazolták, hogy a gemfibrozilnak (egy CYP2C8/9-gátló), a flukonazolnak (egy CYP2C9-gátló), a ketokonazolnak (egy CYP3A4-gátló), a ciklosporinnak (egy p-glikoprotein-gátló), a voglibóznak (egy alfa-glükozidáz-gátló) a digoxinnak, a

metforminnak, a cimetidinnak, a pioglitazonnak vagy az atorvasztatinnak nincs klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára.

Az alogliptin hatásai más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az alogliptin nem gátolja és nem is serkenti a CYP450 izoenzimeket az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisznál elért koncentrációkban (lásd 5.2 pont). Így nem várható interakció a CYP450 izoenzimek szubsztrátjaival és interakciót eddig nem mutattak ki. *In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem bizonyult a vesében zajló hatóanyag-diszpozíció kulcs transzporterei, a szerves anion transzporter-1, a szerves anion transzporter-3 vagy a szerves kation transzporter-2 (OCT2) sem szubsztrátjának, sem gátlójának. Klinikai adatok nem utalnak interakcióra p-glikoprotein-gátlókkal vagy szubsztrátokkal.

Klinikai vizsgálatokban az alogliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a koffein, az (R)-warfarin, a pioglitazon, a gliburid, a tolbutamid, az (S)-warfarin, a dextrometorfán, az atorvasztatin, a midazolám, egy orális fogamzásgátló (noretindron és etinil-ösztadiol), a digoxin, a fexofenadin, a metformin vagy a cimetidin farmakokinetikájára, bár az *in vivo* bizonyíték alapján kisfokú tendenciát mutatott a CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein és az OCT2 szubsztrátjaival való interakció előidézésre.

Egészséges önkéntesekben warfarinnal egyidejűleg adva az alogliptinnek nem volt hatása a protrombin időre vagy az *International Normalised Ratio* (INR) értékre.

Alogliptin kombinációja más antidiabetikus gyógyszerekkel

Metforminnal, pioglitazonnal (tiazolidindion), voglibózzal (alfa-glükoszidáz-gátló) és gliburiddal (szulfanilurea) végzett alogliptin vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai kölcsönhatásokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az Incresync terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Alogliptinnel és pioglitazonnal mint kombinációs terápiával végzett állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak ki (a pioglitazonnal összefüggő magzati növekedési visszamaradás és a magzati viscerális eltérések kisfokú erősödése, lásd 5.3 pont). Az Incresync nem alkalmazható a terhesség során.

Az alogliptinnel összefüggő kockázat

Az alogliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A pioglitazonnal összefüggő kockázat

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Pioglitazonnal végzett állatkísérletekben a magzat növekedésének visszamaradása jelentkezett. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatásának volt tulajdonítható, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott.

Szoptatás

Az Incresync hatóanyagainak kombinációjával nem végeztek kísérleteket laktáló állatokon. Az egyes hatóanyagokkal végzett vizsgálatokban mind az alogliptin, mind a pioglitazon kiválasztódott laktáló patkány tejébe. Nem ismert, hogy az alogliptin és a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy az Incesync kezelést szakítják meg/tartózkodnak tőle, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Az Incesync fertilitásra gyakorolt hatását emberben nem vizsgálták. Alogliptinnel végzett állatkísérletekben a fertilitásra gyakorolt káros hatásokat nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Pioglitazonnal végzett fertilitási állatkísérletekben nem volt hatás a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási mutatóra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Incesync nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban olyan betegek, akik látászavarokat észlelnek, óvatosan vezessenek gépjárművet vagy kezeljenek gépeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglycaemia kockázatára, amennyiben az Incesync más, ismertén hypoglycaemiát okozó antidiabetikus gyógyszerekkel kombinációban kerül alkalmazásra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pancreatitis acuta egy súlyos mellékhatás, amely az Incesync alogliptin komponensének tulajdonítható (lásd 4.4 pont). A túlérzékenységi reakciók, beleértve a Stevens–Johnson szindrómát, az anafilaxiás reakciókat, az angiooedemát is, súlyos mellékhatások, amelyek az Incesync alogliptin komponensének tulajdoníthatók (lásd 4.4 pont). Egyéb nemkívánatos reakciók, mint felső légúti fertőzések, sinusitis, fejfájás, hypoglycaemia, hányinger, hízás és ödéma gyakran előfordulhatnak ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Az Incesync hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására végzett klinikai vizsgálatokat különálló alogliptin és pioglitazon tabletták egyidejű alkalmazásával végezték. A bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azonban igazolták, hogy az Incesync filmtabletták bioekvivalensek a különálló tablettaként egyidejűleg adott alogliptin és pioglitazon vonatkozó dózisaival.

A közölt információ összesen 3504, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegen történt vizsgálaton alapul, köztük 1908, olyan beteget kezeltek alogliptinnel és pioglitazonnal, akik 4. III. fázisú, kettős-vak, placebo– vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Ezen vizsgálatok értékelték az egyidejűleg alkalmazott alogliptin és pioglitazon glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait, biztonságosságukat kezdő kombinációs terápiaként, kettős terápiaként kezdetben pioglitazon monoterápiával (metforminnal vagy szulfanilureával illetve anélkül) kezelt betegeken, és metforminhoz hozzáadott terápiaként.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerinti. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
felső légúti fertőzések	gyakori	gyakori	gyakori
nasopharyngitis	gyakori		
sinusitis		nem gyakori	gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
hólyagtumor		nem gyakori	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
túlérzékenység	nem ismert		
túlérzékenység és allergiás reakciók		nem ismert	
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek			
hypoglykaemia	gyakori		gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
fejfájás	gyakori		gyakori
hypoesthesia		gyakori	
álmatlanság		nem gyakori	
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
látászavar		gyakori	
macula oedema		nem ismert	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
hasi fájdalom	gyakori		gyakori
gastroesophagealis reflux betegség	gyakori		
hasmenés	gyakori		
dyspepsia			gyakori
hányinger			gyakori
pancreatitis acuta	nem ismert		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
májműködési zavar, köztük májelégtelenség	nem ismert		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
viszketés	gyakori		gyakori
kiütés	gyakori		
exfoliatív bőrbetegségek, köztük Stevens–Johnson szindróma	nem ismert		
erythema multiforme	nem ismert		
angiooedema	nem ismert		
csalánkiütés	nem ismert		
bullózus pemphigoid	nem ismert		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
myalgia			gyakori
csonttörés		gyakori	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
perifériás oedema			gyakori
testtömeg gyarapodás			gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
interstitialis nephritis	nem ismert		

Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
testtömeg gyarapodás		gyakori	
emelkedett alanin-aminotranszferáz		nem ismert	

Egyes mellékhatások leírása

A pioglitazonnal kezelt betegek túlérzékenységi reakcióinak forgalmazást követő, spontán jelentései között szerepel anafilaxia, angiooedema és csalánkiütés.

Látászavart főleg a kezelés kezdetén jelentettek, és ez a vércukorváltozásokkal van összefüggésben a lencse turgiditásának és refrakciós indexének átmeneti változása miatt, ahogy azt más hypoglykaemiás terápiáknál észlelték.

Ödémát a pioglitazonnal több mint egy évig, kontrollós klinikai vizsgálatokban kezelt betegek 6-9%-ánál jelentettek. Az összehasonlító csoportnál (szulfanilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentésekben az oedema általában enyhe-közepesen súlyos volt, és jellemzően nem igényelte a kezelés megszakítását.

Legfeljebb 3,5 év időtartamú, a pioglitazon csoportban több mint 8100 betegen és az összehasonlító gyógyszerrel kezelt csoportban 7400 betegen végzett, randomizált, összehasonlítóval kontrollált, kettős-vak klinikai vizsgálatokból származó csonttörés mellékhatások összetett elemzését végezték el. A pioglitazont szedő nőknél (2,6%) nagyobb csonttörési arányt észleltek, mint az összehasonlító gyógyszerrel kezeltéknél (1,7%). Nem észlelték a törések arányának emelkedését pioglitazonnal (1,3%) versus összehasonlító szerrel (1,5%) kezelt férfiagnál. A 3,5 évig tartó PROactive vizsgálatban 44/870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg (5,1%) tapasztalt töréseket, szemben az összehasonlító gyógyszerrel kezelt 23/905 nőbeteggel (2,5%). Nem észlelték a törések arányának emelkedését pioglitazonnal (1,7%) versus összehasonlító szerrel (2,1%) kezelt férfiagnál. A forgalomba hozatalt követően csonttöréseket jelentettek mind férfi, mind nőbetegeknél (lásd 4.4 pont).

Egy aktív, összehasonlító gyógyszerrel kontrollált klinikai vizsgálatban a monoterápiaként adott pioglitazonnál az átlagos testtömeg-gyarapodás 2-3 kg volt 1 év alatt. Ez hasonló, mint amit az aktív összehasonlító szulfanilurea csoportban láttak. Kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon 1 év alatt 1,5 kg-os átlagos testtömeggyarapodást eredményezett, és tett hozzá a szulfanilurea 2,8 kg-jához. Összehasonlító csoportokban, szulfanilurea hozzáadása metforminhoz 1,3 kg-os átlagos testtömeg-gyarapodást, míg metformin hozzáadása egy szulfanilureához 1,0 kg-os testtömeg-csökkenést eredményezett.

A pioglitazon klinikai vizsgálataiban a normál tartomány felső értékének háromszorosát meghaladó ALT emelkedés gyakorisága azonos volt a placebónál megfigyelthez, de kisebb volt, mint amit a metformin vagy szulfanilurea összehasonlító csoportban láttak. A májenzimek átlagos szintje pioglitazon kezeléskor csökkent. A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok szerint májenzimszint emelkedés és hepatocellularis dysfunctio esetei ritkán fordultak elő. Bár nagyon ritka esetekben, de jelentettek végzetes kimenetelt, ok-okozati összefüggés nem állapítottak meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre az Incresync túladagolására vonatkozó adatok.

Alogliptin

Klinikai vizsgálatokban az alogliptin legmagasabb alkalmazott dózisa egészséges önkénteseknél az egyszeri 800 mg-os adag illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 14 napig a napi egyszeri 400 mg-os adag (az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózis sorrendben 32-szeresének, illetve 16-szorosának felel meg) történt.

Pioglitazon

Klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb 45 mg/nap-os dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevitel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napig, mely semmilyen tünett nem társult.

Hypoglykaemia előfordulhat szulfanilureákkal vagy inzulinnal kombinációban.

Kezelés

Túladagolás esetén megfelelő szupportív intézkedéseket kell alkalmazni, a beteg klinikai állapotához igazodva.

Hemodialízis az alogliptin minimális mennyiségét távolítja el (egy 3 órás hemodialízis kezelés során az anyag kb. 7%-a került eltávolításra). Túladagoláskor a hemodialízis klinikai haszna emiatt csekély. Nem ismert, hogy a peritoneális dialízis eltávolítja-e az alogliptint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi.

ATC kód: A10BD09

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az Incresync két, egymást kiegészítő és különböző hatásmechanizmusú antihyperglükémiás gyógyszert kombinál a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek glykaemiás kontrolljának javítására: az alogliptint, mely egy dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlót és a pioglitazont, ami a tiazolidindionok családjának tagja. A diabetes állati modelljein végzett vizsgálatok kimutatták, hogy egyidejű alogliptin és pioglitazon kezelés mind additív, mind szinergista hatásokat kifejtett a glykaemiás kontrollra, fokozta a hasnyálmirigy inzulin tartalmát és normalizálta a béta-sejt eloszlását.

Alogliptin

Az alogliptin a DPP-4 erős és igen szelektív gátlója, több mint 10 000-szer szelektívebb a DPP-4 enzim iránt, mint más hasonló enzimek, köztük a DPP-8 és a DPP-9 iránt. A DPP-4 az inkretin hormonok, a glukagon-szerű fehérje-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) és a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) gyors lebontásában szerepet játszó fő enzim, ezek a bélben szabadulnak fel, és szintjük az étkezésre adott válaszként emelkedik. A GLP-1 és a GIP fokozza az inzulin bioszintézisét és szekrécióját a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből, míg a GLP-1 egyaránt gátolja a glukagon szekrécióját és a máj glükóztermelését. Az alogliptin így glükózfüggő mechanizmussal javítja a glykaemiás kontrollt, mely által az inzulin elválasztás fokozott és a glukagonszint csökkent, amikor a glükózszint magas.

Pioglitazon

A pioglitazon hatásait az inzulin-rezisztencia csökkenése mediálhatja. A pioglitazon valószínűleg speciális nukleáris receptorok (peroxiszóma proliferátorral aktivált gamma receptor) aktivációja útján hat, mely állatokban a máj-, zsírszövet- és vázizomsejtek fokozott inzulin érzékenységéhez vezet. A pioglitazon kezelésről kimutatták, hogy csökkenti a máj glükóztermelését, és inzulin-rezisztencia esetén fokozza a perifériás glükózhasznosítást.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk csökkenésével társul.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápiában *versus* placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon jelentős testtömeg-növekedéssel társult. A visceralis zsírállomány jelentős csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír-eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterinszintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével.

Legfeljebb két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebohoz-, metforminhoz vagy gliklazidhoz képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsavszintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin és gliklazid kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon glykaemiára gyakorolt hatásaitól, és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

Klinikai hatásosság

Az Incresync hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására végzett klinikai vizsgálatokat különálló alogliptin és pioglitazon tabletták egyidejű alkalmazásával végezték. A bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azonban igazolták, hogy az Incresync filmtabletták bioekvivalensek a különálló tablettaként egyidejűleg adott alogliptin és pioglitazon megfelelő dózisaival.

Az alogliptin és pioglitazon egyidejű alkalmazását vizsgálták kettős terápiaként olyan betegeknek, akiket kezdetben pioglitazon monoterápiával kezeltek (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) metforminhoz hozzáadott terápiaként.

25 mg alogliptin adása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a DPP-4 gátlás maximumát 1-2 órán belül elérte és a gátlás meghaladta a 93%-ot mind egyszeri 25 mg-os dózis, mind 14 napig tartó napi egyszeri adagolás után. A DPP-4 gátlása 81% felett maradt 24 órával a 14 napig tartó adagolás után. Amikor a 4 órás posztprandiális glükóz koncentrációkat átlagolták a reggeli, ebéd és vacsora tekintetében a 25 mg-os alogliptinnel 14 napig tartó kezelés a kiindulási értékhez képest átlagosan -35,2 mg/dl-es, placeboá korrigált csökkenést okozott.

Mind az önmagában adott 25 mg alogliptin, mind a 30 mg pioglitazonnal kombinált 25 mg alogliptin szignifikáns csökkenést mutatott a posztprandiális glükóz és posztprandiális glukagon értékekben, egyben szignifikánsan emelve a posztprandiális GLP-1 szinteket a 16. héten, placebóval összehasonlítva ($p < 0,05$). Továbbá 25 mg alogliptin önmagában illetve 30 mg pioglitazonnal kombinációban statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) csökkenést eredményezett az össztrigliceridben a 16. héten, amit a placebóhoz viszonyított, a kiindulási értékben bekövetkezett további posztprandiális $AUC_{(0-8)}$ változással mérték.

Összesen 3504, II. típusú diabetesben szenvedő, köztük 1908 alogliptinnel és pioglitazonnal kezelt beteg vett részt 4, III. fázisú, kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, amit az egyidejűleg adott alogliptin és pioglitazon glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásainak és biztonságosságuk értékelésére végeztek. Ezekben a vizsgálatokban 312 alogliptinnel és pioglitazonnal kezelt beteg volt ≥ 65 éves. A vizsgálatokban 1269, enyhe vesekárosodásban szenvedő és 161 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg vett részt, akiket alogliptinnel és pioglitazonnal kezelték.

Összességében, az ajánlott 25 mg-os napi alogliptin dózissal való kezelés pioglitazonnal kombinációban javította a glykaemiás kontrollt. Ezt a klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns glikált haemoglobin (HbA1c) és éhomi szérum glükóz csökkenéssel állapították meg kontrollhoz hasonlítva, a kiindulási értéktől a vizsgálat végpontjáig. A HbA1c-csökkenések hasonlóak voltak a különböző, köztük az életkor, a nem és a testtömegindex szerinti alcsoportokban, míg a rasszok (pl. fehér és nem fehér) közötti különbségek kismértékűek voltak. Klinikailag jelentős HbA1c-csökkenéseket észleltek a kontrollhoz viszonyítva a kiinduláskori alap gyógyszer dózisától függetlenül. Magasabb kiinduláskori HbA1c nagyobb HbA1c-csökkenéssel társult. Általánosságban az alogliptin testtömegre és lipidekre gyakorolt hatásai semlegesek voltak.

Alogliptin hozzáadott terápiaként pioglitazonnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása a pioglitazon terápiához (átlagos dózis = 35 mg metforminnal vagy szulfanilureával vagy azok nélkül) a kiinduláshoz viszonyított HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag jelentős javulását eredményezte a 26. héten placebo hozzáadásához viszonyítva (2. táblázat). Klinikailag jelentős HbA1c-csökkenéseket észleltek 25 mg alogliptinnél is a placebóhoz viszonyítva függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin vagy szulfanilurea terápiát. Szignifikánsan ($p = 0,004$) több, 25 mg alogliptint kapó beteg (49,2%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (34,0%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként pioglitazonnal és metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása 30 mg pioglitazonhoz metformin-hidroklorid terápiával kombinációban (átlagos dózis = 1867,9 mg) a kiinduláshoz viszonyított HbA1c javulását eredményezte az 52. héten, mely mind nem rosszabb, mind jobb volt, mint amit 45 mg pioglitazon metformin-hidroklorid terápiával kombinációban eredményezett (átlagos dózis = 1847,6 mg, 3. táblázat). A 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon esetén megfigyelt szignifikáns HbA1c-csökkenések következetesen jelen voltak a teljes, 52 hetes kezelési periódusban 45 mg pioglitazonal és metforminnal összehasonlítva ($p < 0,001$ minden időpontban). Továbbá az éhomi szérum glükóz átlagos változása a kiindulástól az 52. hétig 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén szignifikánsan nagyobb volt, mint 45 mg pioglitazon és metformin esetén ($< 0,001$). Szignifikánsan ($p < 0,001$) több, 25 mg alogliptint és 30 mg pioglitazont és metformint kapó beteg (33,2%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket az 52. héten, mint a 45 mg pioglitazont és metformint kapó (21,3%).

2. táblázat: A HbA1c változása (%) 25 mg alogliptinnél a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo-kontrollos vizsgálat szerint (FAS, LOCF)			
Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c placebo korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (2-oldalas 95% CI)
<i>Hozzáadós kombinációs terápia placebo kontrollos vizsgálatai</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer pioglitazonnal ± metformin vagy egy szulfanilurea (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
<p>FAS = <i>full analysis set</i> teljes analízis szett LOCF = <i>last observation carried forward</i> az utolsó megfigyelés továbbvitelével [†] A legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva * p < 0,001 placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva</p>			

3. táblázat: A HbA1c változása (%) 25 mg alogliptinnél a kiinduláshoz képest aktív kontrollos vizsgálat szerint (PPS, LOCF)			
Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c kezeléssel korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (1-oldalas CI)
<i>Hozzáadós kombinációs terápia vizsgálatai</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer pioglitazonnal + metforminnal vs pioglitazon titrálva + metformin			
változás a 26. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-végtelen, -0,35)
változás az 52. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-végtelen, -0,28)
<p>PPS = <i>per protocol set</i> – protokoll szett szerint LOCF = <i>last observation carried forward</i> – az utolsó megfigyelés továbbvitelével * a „nem rosszabb, mint” és a „jobb, mint” statisztikailag igazolt [†] A legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva</p>			

Vesekárosodott betegek

Incesync (a jóváhagyott hatáserőségekben) nem ajánlott súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek vagy hemodialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedőknek (lásd 4.2 pont).

Idősek (≥ 65 éves)

Az alogliptin és pioglitazon ajánlott dózisainak hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetesben szenvedő és ≥ 65 éves betegek esetén értékelték, és megegyezőnek találták a < 65 éves betegeknél kapott jellemzőkkel.

Klinikai biztonságosság

Kardiovaszkuláris biztonságosság

13 vizsgálat adatainak összevont analizisében a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke együttes incidenciája összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél.

Továbbá 5380, meglévő, nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező olyan betegnél, akiknél nemrég (15-90 napja) akut coronaria esemény zajlott le, a standard kezeléshez adott alogliptin főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményekre (major adverse cardiovascular events - MACE), köztük beleértve a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alkotta összetett végpont bármely eseményének első előfordulásáig eltelt időre gyakorolt, placebohoz viszonyított hatásának értékelésére egy prospektív, randomizált, kardiovaszkuláris végpontú, biztonságossági vizsgálatot végeztek. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos életkora 61 év, a diabetes átlagos időtartama 9,2 év és az átlagos HbA1c 8,0% volt.

A vizsgálat igazolta, hogy az alogliptin a placebohoz képest nem fokozza a főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események meglétének kockázatát [relatív hazard: 0,96; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,16]. Az alogliptin csoportban a betegek 11,3%-ánál tapasztaltak főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményeket, szemben a placebo csoport betegeinek 11,8%-ával.

4. táblázat. A kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban jelentett MACE		
	Betegek száma (%)	
	25 mg alogliptin	placebo
	N = 2701	N = 2679
Elsődleges összetett végpont [kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke első eseménye]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaszkuláris eredetű halálozás*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nem végzetes myocardialis infarctus	187 (6,9)	173 (6,5)
Nem végzetes stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
<u>*Összességében az alogliptin csoportban 153 vizsgálati alany (5,7%) és a placebo csoportban 173 vizsgálati alany (6,5%) halálozott el (összmortalitás)</u>		

703 betegnél tapasztaltak a szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina miatti sürgős revaszkularizáció első eseménye). Az alogliptin csoport 12,7%-a (344 vizsgálati alany) tapasztalt a szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt szemben a placebo csoport 13,4%-ával (359 vizsgálati alany) [relatív hazard = 0,95; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,14].

A kontrollos klinikai vizsgálatokban a pioglitazon-kezelés során a szívelégtelenségről szóló beszámoló gyakorisága ugyanolyan volt, mint a placebo, a metformin és a szulfanilurea kezelési csoportok esetén, de magasabb volt, ha inzulinnal kombinált terápiában alkalmazták. Fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő betegek végpont vizsgálatában a súlyos szívelégtelenség gyakorisága 1,6%-kal nagyobb volt pioglitazonnál mint placebónál, ha inzulint tartalmazó terápiához adták. Ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Szívelégtelenséget ritkán jelentettek a pioglitazon forgalomba hozatalát követő alkalmazásakor, de gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták vagy, ha a beteg kórtörténetében szívelégtelenség szerepelt.

A PROactive placebo-kontrollos, kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteget randomizáltak pioglitazon vagy placebo kezelésre a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinációban. A betegek bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több meglétére volt szükség: myocardialis infarctus, stroke, percután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft, akut coronaria szindróma, koszorúér-betegség vagy perifériás verőérszűkület. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben myocardialis infarctus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetilsalicilsav, sztatinok, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (ami az összmortalitás, a nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, a stroke, az akut koronária szindróma, a jelentősebb lábamputáció, a koronária revaszkularizáció és a láb revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásával kapcsolatban nincsenek hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az oedema, a testtömeg-növekedés és a szívelégtelenség gyakorisága nőtt. Szívelégtelenség eredetű mortalitás növekedést nem észleltek.

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága kisebb volt a 25 mg alogliptinnel kezelt betegekben, mint a 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegekben 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint (sorrendben 3,6%, 4,6%, 12,9% és 6,2%). Ezen epizódok többségének intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypoglykaemiás epizódok összesített gyakorisága hasonló összevethető volt a 25 mg alogliptinnel vagy 12,5 mg alogliptinnel kezelt betegeknek, de kisebb gyakoriságú, mint aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknek (sorrendben 0,1%, 0,1%, 0,4% és 0,4%). A prospektív, randomizált, kontrollos, kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban a vizsgáló által jelentett hypoglykaemias események hasonlóak voltak a placebót kapó betegeknek (6,5%) és a standard kezelés mellett alogliptint kapó betegeknek (6,7%).

Pioglitazonhoz hozzáadott alogliptin terápia klinikai vizsgálata igazolta, hogy a hypoglykaemia gyakorisága placebóhoz képest klinikailag relevánsan nem növekedett. A hypoglykaemia nagyobb gyakoriságát figyelték meg, amikor alogliptin hármas terápiában alkalmazták pioglitazonnal és metforminnal (aktív kontrollhoz képest). Ezt más DPP-gátlóknál is megfigyelték.

2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (≥ 65 éves) hypoglykaemiás epizódokra fogékonyabbnak tekintik, mint a < 65 éves betegeket. A hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel kezelt ≥ 65 éves betegekben (3,8%), mint a < 65 éves betegekben (3,6%) 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Incresync vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges egyéneken végzett bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy az Incresync filmtabletták bioekvivalensek az egyidejűleg külön tablettában adott alogliptin és pioglitazon megfelelő dózisaival.

Egészséges egyéneken napi egyszeri 25 mg alogliptin és napi egyszeri 45 mg pioglitazon 12 napos egyidejű alkalmazásának nem volt klinikailag releváns hatása az alogliptin, a pioglitazon és metabolitjaik farmakokinetikájára.

Az Incresync alkalmazása étellel nem eredményezett változást az alogliptin vagy a pioglitazon teljes expozíciójában. Emiatt az Incresync bevehető étellel vagy anélkül.

A következő szakasz körvonalazza az Incresync egyes összetevőinek (alogliptin/pioglitazon) farmakokinetikai jellemzőit, ahogy azok az alkalmazási előírásaikban szerepelnek.

Alogliptin

Az alogliptin farmakokinetikája hasonlóan bizonyult egészséges egyéneknél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Felszívódás

Az alogliptin abszolút biohasznosulása kb. 100%.

Nagy zsírtartalmú étel adása nem eredményezett változást az alogliptin teljes és csúcsexpozíciójában. Az alogliptin ezért bevehető étellel vagy anélkül.

Egyszeri, legfeljebb 800 mg-os, orális dózisok alkalmazása után egészséges egyéneknél az alogliptin gyorsan felszívódott, a csúcsexpozíciót 1-2 órával (medián t_{max}) az adagolás után érve el.

Ismételt adagolás után klinikailag releváns felhalmozódást sem egészséges egyéneknél, sem 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg.

Az alogliptin teljes és csúcsexpozíciója a 6,25-100 mg-os egyszeri alogliptin dózisokkal arányosan emelkedett (lefedve a terápiás dózistartományt). Az alogliptin AUC egyénekenkénti variációs koefficiense kicsi volt (17%).

Eloszlás

12,5 mg alogliptin egyszeri intravénás dózisa után egészséges önkéntesekben a végső fázisban a megoszlási térfogat 417 l volt, ami a hatóanyag jó szöveti eloszlását jelzi.

Az alogliptin 20-30%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Az alogliptin metabolizmusa nem kiterjedt, a dózis 60-70%-a változatlan hatóanyagként ürül a vizelettel.

Két kisebb metabolitot mutattak ki [14C] alogliptin orális adagjának alkalmazása után, az N-demetilált alogliptint, az M-I-et (az anyavegyület < 1%-a), és az N-acetilált alogliptint, az M-II-t (az anyavegyület < 6%-a). Az M-I hatásos metabolit, az alogliptinhez hasonlóan a DPP-4 igen szelektív gátlója; az M-II nem mutat semmilyen gátló aktivitást a DPP-4-gyel vagy más DPP-vel rokon enzimekkel szemben. *In vitro* adatok mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 hozzájárul az alogliptin korlátozott metabolizmusához.

In vitro vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin nem indukálja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot és a CYP2C9-et, továbbá nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot vagy a CYP3A4-et az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózissal elért koncentrációknál. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az alogliptin a CYP3A4 enyhe induktora, de *in vivo* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy az alogliptin indukálja a CYP3A4-et.

In vitro vizsgálatokban az alogliptin nem gátolta a következő vese transzportereket: OAT1, OAT3 és OCT2.

Az alogliptin elsősorban (R)-enantiomerként van jelen (> 99%); (S)-enantiomerré való királis átalakuláson *in vivo* nem vagy csak kismértékben megy keresztül. Terápiás adagoknál az (S)-enantiomer nem mutatható ki.

Elimináció

Az alogliptin kb. 21 órás, átlagos, végső felezési idővel ($t_{1/2}$) eliminálódott.

[^{14}C] alogliptin egy orális dózisának alkalmazása után a teljes radioaktivitás 76%-a a vizelettel ürült, és 13%-át nyerték vissza a székletből.

Az alogliptin átlagos vese clearance-e (170 ml/perc) nagyobb volt, mint a becsült, átlagos glomeruláris filtrációs ráta (kb. 120 ml/perc), ami kisfokú aktív veseexkrécióra utal.

Időfüggőség

Egyszeri adag alkalmazása után az alogliptin teljes expozíciója ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) hasonló volt a napi egyszeri adagolás egy adagja intervallumának ($\text{AUC}_{(0-24)}$) expozíciójához 6 nap után. Ez az alogliptin kinetikájának időtől való függetlenségét jelzi ismételt adagolás után.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

50 mg alogliptin egyetlen dózisát adták 4 betegcsoportnak, akik különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek (a CrCl-hez a Cockcroft-Gault képletet használva): enyhe ($\text{CrCl} = > 50 - \leq 80$ ml/perc), közepes ($\text{CrCl} = \geq 30 - \leq 50$ ml/perc), súlyos ($\text{CrCl} = < 30$ ml/perc) és hemodializált végstádiumú vesebetegség.

Az alogliptin AUC kb. 1,7-szeres növekedését figyelték meg enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az alogliptin AUC-értékek eloszlása ezeknél a betegnél ugyanazon tartományban volt, mint a kontroll egyéneké, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az alogliptin dózismódosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Közepes és súlyos vesekárosodásban szenvedő illetve hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az alogliptin szisztémás expozíciójának sorrendben kb. 2-szeres és 4-szeres emelkedését figyelték meg. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket közvetlenül az alogliptin adása után hemodializálták. Az átlagos dializátum koncentrációt alapul véve a 3 órás dialízis kezelés során a hatóanyag kb. 7%-át távolították el. Az alogliptin szisztémás expozíciójának normál vesefunkciójú egyéneknél megfigyelhető szinten való fenntartására ezért kisebb alogliptin dózisokat kell alkalmazni közepes és súlyos vesekárosodásban vagy dialízisra szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd fent és 4.2 pont).

Májkárosodás

A teljes alogliptin expozíció kb. 10%-kal volt alacsonyabb, és a csúcspozíció kb. 8%-kal volt alacsonyabb közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a kontroll egyénekhez képest. Ezen csökkenések mértékét nem tekintették klinikailag relevánsnak. Enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél emiatt az alogliptin dózismódosítása nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám > 9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Életkor, nem, rassz, testtömeg

Életkornak (65-81 éves), nemnek, rassznak (fehér, fekete és ázsiai) és a testtömegnek nem volt semmilyen klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az alogliptin farmakokinetikáját gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont).

Pioglitazon

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik, és a változatlan pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek arányos emelkedését észlelték 2 mg – 60 mg dózis bevétele esetén. A dinamikus egyensúlyi állapot 4–7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt adagolás nem vezet a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biohasznosulása nagyobb, mint 80%.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 19 l.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450 2C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimek is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembe vételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyenlő mértékben járul hozzá a hatáshoz. Ilyen alapon az M-IV metabolit hozzájárulása a hatásossághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatásossága minimális.

In vitro vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimjét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket, 1A, 2C8/9 és 3A4, a pioglitazon nem indukálja.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. Pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 gátló) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámoló szerint sorrendben emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Izotóppal jelzett pioglitazon embernek történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan pioglitazont csak kis mennyiségben lehet kimutatni akár a vizeletben, akár a székletben. A változatlan pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra emberben, míg az összes aktív metabolitjéé 16-23 óra.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegekben a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de az anyavegyület orális clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentráció változatlan (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja változatlan, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb, fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul (lásd 4.2 pont).

Idősek (≥ 65 év)

Az egyensúlyi farmakokinetika hasonló a 65 évesnél idősebb és fiatal emberek esetében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A pioglitazon farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont).

Incesync

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Mérsékeltén súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az Incesync 12,5 mg/30 mg adandó napi egyszer. Az Incesync nem ajánlott súlyos vesekárosodásban vagy hemodialízist igénylő, végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknek. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az Incesync dózismódosítása nem szükséges (4.2 pont).

Májkárosodás

A pioglitazon összetevő miatt az Incesyncet májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szabad alkalmazni (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Legfeljebb 13 hetes állatkísérleteket végeztek az Incesyncben kombinált hatóanyagokkal.

Egyidejű alogliptin és pioglitazon kezelés nem okozott új toxicitást és nem súlyosbított semmilyen pioglitazonnal-összefüggő megfigyelést. Egyik vegyület toxikofarmakokinetikájára gyakorolt hatást sem figyeltek meg.

Kombinált alogliptin és pioglitazon kezelés vemhes patkányban enyhén erősítette a pioglitazonnal összefüggő, növekedési retardációs és a viscerális variációs magzati hatásokat, de nem indukált embriofötális mortalitást vagy teratogenitást.

A következő adatok alogliptinnel vagy pioglitazonnal önmagában végzett vizsgálatokból származó megfigyelések.

Alogliptin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban és kutyában az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban legfeljebb 26 és 39 hetes időtartamban a nemkívánatos hatástól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) olyan expozíciós szint többletet eredményezett, ami az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózissnál emberben kapott expozíció sorrendben kb. 147- és 227-szerese.

Az alogliptin nem volt genotoxikus egy sor *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban.

Az alogliptin nem volt karcinogén patkányon és egéren végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatokban. A sejtek minimális – enyhe, egyszerű hyperplasiás átmenetét észlelték hím patkány húgyhólyagjában, a legkisebb alkalmazott dózissnál (a humán expozíció 27-szerese) a pontos nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) megállapítása nélkül.

Az ajánlott dózissnál kapott humán expozíciónál jóval magasabb szisztémás expozícióig patkányban nem figyeltek meg az alogliptin fertilitásra, reprodukív képességre vagy korai embrionális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásait. Habár a fertilitás nem volt érintett, az abnormális spermaszám enyhe, statisztikai növekedését figyeltek meg hím egyedekben az ajánlott dózissnál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciónál.

Patkányban az alogliptin átjut a placentán.

Az alogliptin nem volt teratogén patkányban és nyúlban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval nagyobb NOAEL szintű szisztémás expozíciónál. Az alogliptin nagyobb dózisa nem voltak teratogének, de anyai toxicitás eredményeztek, és késleltetett csontosodással és/vagy annak hiányával, valamint csökkent magzati testtömeeggel társultak.

Egy patkányon végzett pre- és postnatalis fejlődés vizsgálatban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciók nem károsították a fejlődő magzatot vagy befolyásolták az utód növekedését és fejlődését. Az alogliptin nagyobb dózisa csökkentették az utód testtömeget és az alacsony testtömegeből másodlagosan következőnek tekintett fejlődési hatásokat fejtettek ki.

Laktáló patkányon végzett vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin kiválasztódik az anyatejbe.

Serdülő patkányban alogliptinnel összefüggő hatásokat nem figyeltek meg 4 vagy 8 hetes ismételt dózisu adagolást követően.

Pioglitazon

Toxicológiai vizsgálatokban a hemodilúcióval, anémiával és reverzibilis excentrikus kardiális hipertrófiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egérnek, patkánynak, kutyának és majomnak adott ismételt dózisokat követően. Továbbá fokozott mértékű zsírerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon is megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatssorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal legfeljebb 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hím és nőstény), ill. daganatok (hím) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgyúti kövek képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkánynál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat igazolta, hogy pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette, de nem szüntette meg a tumorok előfordulási gyakoriságát. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányon megfigyelt tumorképződés humán relevanciája nem zárható ki.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Legfeljebb 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően sem kutyában, sem majomban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát.

A familiaris adenomatosus polyposis egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolindion-kezelés fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés relevanciája nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés

Környezetre gyakorolt hatás nem várható a pioglitazon klinikai vizsgálatai alapján.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit
mikrokristályos cellulóz
hidroxipropilcellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát
laktóz-monohidrát

Filmbevonat

12,5 mg/30 mg filmtabletta	25 mg/30 mg filmtabletta	25 mg/45 mg filmtabletta
hipromellóz	hipromellóz	hipromellóz
talkum	talkum	talkum
titán-dioxid (E171)	titán-dioxid (E171)	titán-dioxid (E171)
makrogol 8000	makrogol 8000	makrogol 8000
vörös vas-oxid (E172)	vörös vas-oxid (E172)	vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)	sárga vas-oxid (E172)	

Jelölőfesték

12,5 mg/30 mg filmtabletta	25 mg/30 mg filmtabletta	25 mg/45 mg filmtabletta
shellak	shellak	shellak
vörös vas-oxid (E172)	fekete vas-oxid (E172)	fekete vas-oxid (E172)
karnauba viasz		
gliceril-monooleát		

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nejlon/alumínium/polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás átszakítandó alumínium zárófoliával. 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vagy 100 filmtablettás kiszerelések.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 25 mg/30 mg filmtabletta

alogliptin/pioglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg alogliptin (benzoát formában) és 30 mg pioglitazon (hidroklorid formában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/842/019 10 filmtabletta
EU/1/13/842/02014 filmtabletta
EU/1/13/842/021 28 filmtabletta
EU/1/13/842/022 30 filmtabletta
EU/1/13/842/02356 filmtabletta
EU/1/13/842/024 60 filmtabletta
EU/1/13/842/025 90 filmtabletta
EU/1/13/842/026 98 filmtabletta
EU/1/13/842/027 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Incresync 25 mg/30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 25 mg/30 mg tableta

alogliptin/pioglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 25 mg/45 mg filmtabletta

alogliptin/pioglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg alogliptin (benzoát formában) és 45 mg pioglitazon (hidroklorid formában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Incesync 25 mg/45 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 25 mg/45 mg tableta

alogliptin/pioglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 12,5 mg/30 mg filmtabletta

alogliptin/pioglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg alogliptin (benzoát formában) és 30 mg pioglitazon (hidroklorid formában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. GYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incesync 12,5 mg/30 mg tableta

alogliptin/pioglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Incesync 12,5 mg/30 mg filmtabletta
Incesync 25 mg/30 mg filmtabletta
Incesync 25 mg/45 mg filmtabletta
alogliptin/pioglitazon

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Incesync és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Incesync szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Incesyncet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Incesyncet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Incesync és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi az Incesync?

Az Incesync két különböző gyógyszert, alogliptint és pioglitazont tartalmaz egyetlen tablettában.

- Az alogliptin a DPP-4-gátlóknak (dipeptidil-peptidáz-4-gátlók) nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az alogliptin úgy hat, hogy étkezés után növeli az szervezetben az inzulin szintjét és csökkenti a szervezetben a cukor mennyiségét.
- Az pioglitazon a tiazolidindionoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Segít szervezetének jobban hasznosítani a megtermelt inzulint.

Mindkét gyógyszercsoport szájon át szedendő, cukorbetegség elleni szer.

Mire használják az Incesyncet?

2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, felnőtt betegeknél a vércukorszint csökkentésére használják az Incesyncet. A 2-es típusú cukorbetegséget más néven nem inzulinfüggő cukorbetegségnek is hívják (rövidítése angolul NIDDM).

Az Incesyncet akkor szedi, ha vércukorszintje étrenddel, testmozgással és más, szájon át szedendő cukorbetegség elleni gyógyszerrel, például pioglitazonnal vagy pioglitazonnal és metforminnal nem kezelhető megfelelően. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy 3-6 hónappal az Incesync szedésének kezdete után hat-e a gyógyszer.

Ha már szedi külön az alogliptin és külön a pioglitazon tablettát is, az Incesync helyettesítheti őket egyetlen tablettában.

Fontos, hogy kövesse az étrendre és testmozgásra vonatkozó tanácsokat, melyeket a gondozását végző egészségügyi szakember vagy kezelőorvosa adott Önnek.

2. Tudnivalók az Incesync szedése előtt

Ne szedje az Incesyncet

- ha Ön allergiás az alogliptinre, a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek súlyos allergiás reakciója volt bármely hasonló gyógyszerrel szemben, melyet vércukrának szabályozására a szed. A súlyos allergiás reakció tünetei között szerepelhet bőrkiütés, vörös kiemelkedő foltok a bőrén (csalánkiütés), az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata, mely légzési és nyelési nehézséget okozhat. A további tünetek között szerepelhet a test egészére kiterjedő viszketés és forróság érzés, mely főként a fejbőrt, a száját, a torkot, a tenyereket és a talpakat érinti (Stevens–Johnson-szindróma),
- ha Ön szívelégtelenségben szenved vagy korábban már volt szívelégtelensége,
- ha Ön májbeteg,
- ha Ön diabéteszes ketoacidózisban szenved (a rosszul kezelt cukorbetegség súlyos szövődménye). A tünetek között szerepel fokozott szomjúság, gyakori vizelés, étvágytalanság, hányinger vagy hányás és gyors testsúlyvesztés,
- ha Önnek hólyagdaganata van, vagy valaha volt már,
- ha az Ön vizeletében vér van, amit kezelőorvosa még nem vizsgált ki. Ne vegye be az Incesyncet, és forduljon kezelőorvosához, hogy vizeletét a lehető leghamarabb vizsgálja meg.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Incesync szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben szenved (szervezete nem termel inzulint),
- ha Ön egy szulfanilureaként ismert, cukorbetegség elleni gyógyszert szed (például glipizidet, tolbutamidot, glibenklamidot) vagy inzulint kap,
- ha Ön szívbetegségben vagy folyadékgyülemről szenved. Azt is el kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, amik szintén okozhatnak folyadékfelhalmozódást és vizenyőt.
- ha Ön idősebb és inzulint kap, mivel Önnél fokozott lehet a szívbetegségek kockázata,
- ha Önnek máj- vagy veseproblémái vannak. A gyógyszer szedése előtt vért vesznek Öntől, hogy ellenőrizzék máj- és veseműködését. Ezt a vizsgálatot időközönként megismételhetik. Vesebetegség esetén kezelőorvosa csökkentheti az Incesync adagját.
- ha Önnek egy különleges, cukorbetegséggel kapcsolatos szembetegsége, úgynevezett makula ödémája van (a szem hátsó részének duzzanata).
- ha Önnek petefészek cisztái vannak (policisztás ovárium szindróma). Fokozódhat a teherbeesés kockázata, mivel az Incesync bevételekor ismét jelentkezhet petekilökődés. Ha ez előfordul Önnél, a nem tervezett terhesség kockázatának elkerülésére használjon megfelelő fogamzásgátlást.
- ha jelenleg hasnyálmirigyet érintő betegsége van, vagy korábban volt.

A vérvizsgálat a sejtszám enyhe változásait mutathatja. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az eredményeket.

Több csonttörést észleltek pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél. Kezelőorvosa ezt figyelembe fogja venni az Ön cukorbetegségének kezelésekor.

Forduljon kezelőorvosához, ha a bőrén hólyagok jelentkeznek, mert az a bullózus pemphigoid nevű betegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba az alogliptin szedését.

Gyermekek és serdülők

Az Incesync nem ajánlott gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mivel ilyen betegeknél nincsenek adatok.

Egyéb gyógyszerek és az Incesync

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Főként arról tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következők bármelyikét szedi:

- gemfibrozil (koleszterin csökkentésére használják),
- rifampicin (tüdőgümőkór és más fertőzések kezelésére használják).

Vércukorszintjét rendszeresen ellenőrzik majd, esetleg az Incesync adagját változtatni kell.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Incesync terhes vagy szoptató nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre tapasztalat. Az Incesync nem használható terhesség és szoptatás során.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Látászavarokat tapasztalhat a gyógyszer szedése során. Ha ez előfordul, ne vezessen gépjárművet, ne használjon eszközt vagy szerszámot. Az Incesync szedése más cukorbetegség elleni gyógyszerekkel együtt alacsony vércukorszintet okozhat (hipoglikémia), mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Incesync laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Incesync nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Incesyncet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa elmondja majd, mennyi Incesyncet kell szednie Önnek, valamint, ha változtatnia kell a beszedendő gyógyszerek mennyiségét.

A készítmény ajánlott adagja legfeljebb egy 25 mg/45 mg-os tablettát naponta.

Az Incesyncet naponta egyszer kell bevenni. A tablettá(i)t egészben nyelje le, vízzel. A gyógyszert étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Ha Ön vesebetegségben szenved, kezelőorvosa csökkentett adagot írhat fel.

Ha cukorbetegnek való diétán van, ezt az Incesync szedése alatt is folytatnia kell.

Testsúlyát rendszeresen mérnie kell; ha testsúlya gyarapodik, tájékoztassa róla orvosát.

Ha az előírtnál több Incesyncet vett be

Ha több tablettát vett be, mint kellett volna, vagy valaki más, illetve gyermek vette be az Ön gyógyszerét, azonnal lépjen kapcsolatba a legközelebbi sürgősségi ellátóközponttal vagy menjen oda. Vigye magával ezt a beteg tájékoztatót és néhány tablettát, hogy kezelőorvosa megtudhassa pontosan mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Incesyncet

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Incesync szedését

Ne hagyja abba az Incesync szedését anélkül, hogy kezelőorvosával előbb megbeszélte volna. Vércukorszintje megemelkedhet, ha abbahagyja az Incesync szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA az Incesync szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő, **súlyos mellékhatások** bármelyikét észleli:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- **hirtelen jelentkező és súlyos csontfájdalom vagy mozgásképtelenség** (főként nőknél).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- **húgyhólyag daganat tünetei**, köztük vér a vizeletben, vizeléskor jelentkező fájdalom vagy hirtelen vizelési inger.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető):

- **Allergiás reakció.** A tünetek között szerepelhet: bőrkiütés, csalánkiütés, nyelési vagy légzési probléma, az ajkak, arc, torok vagy nyelv duzzanata és ájulásérzés.
- **Súlyos allergiás reakció:** elváltozások vagy foltok az Ön bőrén, melyek halvány vagy vörös gyűrűkkel körülvett sebbé, hólyagokká és/vagy bőrhámlássá rosszabbodhatnak esetleg olyan tünetekkel, mint viszketés, láz, rossz közérzet, fájdalmas ízületek, látási problémák, égő, fájdalmas vagy viszkető szem és szájfekély (Stevens-Johnson-szindróma és erythema multiforme).
- **Erős és tartós hasi (gyomortáji) fájdalom**, ami a hát felé sugározhat, valamint hányinger és hányás, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) tünetei lehetnek.

Azt is **meg kell beszélnie kezelőorvosával**, ha a következő mellékhatásokat tapasztalja:

Gyakori:

- **Alacsony vércukorszint tünetei** (hipoglikémia) akkor fordulhatnak elő, ha az Incesyncet inzulinnal vagy szulfanilureákkal (például glipizid, tolbutamid, glibenklamid) együtt szedik. **A tünetek között szerepelhet:** remegés, izzadás, szorongás, homályos látás, bizsergő ajak, sápadtság, hangulatváltozás vagy zavartság. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, de cukor elfogyasztására újra emelkedik. Javasolt, hogy tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukrozott gyümölcslevet.
- Meghűléses vagy influenzaszerű tünetek, mint a torokfájás, rosszul szellőző vagy eldugult orr,
- Az orrmelléküregek gyulladása (sinusitis)
- Bőrviszketés,
- Fejfájás,
- Gyomor-fájdalom,
- Hasmenés,
- Emésztési zavar, gyomorégés,
- Hányinger,
- Izomfájdalom,
- Zsibbadás a test bármely részén
- Homályos vagy torzult látás
- Testsúlygyarapodás
- Duzzadt vagy puffadt kezek vagy lábak
- Bőrkiütés

Nem gyakori:

- alvási nehézség

Nem ismert:

- Látászavarok (melyeket egy makula ödémának nevezett állapot okoz),
- Májproblémák, mint például hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, szokatlan vagy meg nem magyarázható fáradtság, étvágytalanság, sötét vizelet vagy a bőr illetve a szemfehérje besárgulása.
- Kötőszöveti gyulladás a vesékben (interstitialis nephritis).
- A bőr hólyagosodása (bullózus pemphigoid).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Incesyncet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz az Incesync?**

- A **hatóanyagok** az alogliptin és a pioglitazon.

25 mg/30 mg filmtablettánként 25 mg alogliptinnek és 30 mg pioglitazonnak megfelelő alogliptin-benzoát illetve pioglitazon-hidroklorid.

- **Egyéb összetevők** a mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), makrogol 8000, shellak és fekete vas-oxid (E172). Lásd 2. pont „Az Incesync laktózt tartalmaz”.

25 mg/45 mg filmtablettánként 25 mg alogliptinnek és 45 mg pioglitazonnak megfelelő alogliptin-benzoát illetve pioglitazon-hidroklorid.

- **Egyéb összetevők** a mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), makrogol 8000, shellak és fekete vas-oxid (E172). Lásd 2. pont „Az Incesync laktózt tartalmaz”.

12,5 mg/30 mg filmtablettánként: 12,5 mg alogliptinnek és 30 mg pioglitazonnak megfelelő alogliptin-benzoát illetve pioglitazon-hidroklorid.

- **Egyéb összetevők** a mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), makrogol 8000, karnaubaviasz és gliceril-monooleát. Lásd 2. pont „Az Incesync laktózt tartalmaz”.

Milyen az Incresync külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Incresync 25 mg/30 mg filmtabletta (tabletta) őszibarackszínű, kerek (körülbelül 8,7 mm átmérőjű), mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékekkel „A/P” és „25/30” felirattal ellátva.
- Az Incresync 25 mg/45 mg filmtabletta (tabletta) piros, kerek (körülbelül 8,7 mm átmérőjű), mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékekkel „A/P” és „25/45” felirattal ellátva.
- Az Incresync 12,5 mg/30 mg filmtabletta (tabletta) halvány őszibarackszínű, kerek (körülbelül 8,7 mm átmérőjű), mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalon piros jelölőfestékekkel „A/P” és „12.5/30” felirattal ellátva.

Az Incresync 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolású kiszerelésben érhető el.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.