

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki powlekane  
Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki powlekane  
Incesync 25 mg/30 mg tabletki powlekane  
Incesync 25 mg/45 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 30 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

### *Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu*

Każda tabletkę zawiera 121 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 45 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

### *Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu*

Każda tabletkę zawiera 105 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Incesync 25 mg/30 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 30 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

### *Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu*

Każda tabletkę zawiera 121 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Incesync 25 mg/45 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 45 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

### *Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu*

Każda tabletkę zawiera 105 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

### Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki powlekane

Tabletkę barwy jasnobrzozkwiniovej, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z czerwonym nadrukiem „A/P” i „12.5/30” po jednej stronie.

### Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki powlekane

Tabletkę barwy jasnobrzozkwiniovej, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z czerwonym nadrukiem „A/P” i „12.5/45” po jednej stronie.

#### Incesync 25 mg/30 mg tabletki powlekane

Tabletki barwy czerwonej, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z szarym nadrukiem „A/P” i „25/30” po jednej stronie.

#### Incesync 25 mg/45 mg tabletki powlekane

Tabletki barwy czerwonej, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z szarym nadrukiem „A/P” i „25/45” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Incesync jest wskazany jako lek drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2:

- jako lek wspomagający, oprócz diety i wysiłku fizycznego, w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (szczególnie z nadwagą) z niedostateczną kontrolą glikemii pioglitazonem w monoterapii, u których ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję nie można stosować metforminy;
- w terapii skojarzonej z metforminą (tj. w trójlekowej terapii skojarzonej) jako lek wspomagający, oprócz diety i wysiłku fizycznego, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów dorosłych (szczególnie z nadwagą) z niedostateczną kontrolą glikemii przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pioglitazonu.

Ponadto, produkt leczniczy Incesync może zastąpić oddzielnie stosowane tabletki alogliptyny i pioglitazonu u dorosłych w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2. leczonych wcześniej tymi lekami w skojarzeniu.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Incesync co 3 do 6 miesięcy należy przeprowadzać ocenę pacjentów w zakresie odpowiedzi na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA1c). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Incesync. Ze względu na potencjalne ryzyko długotrwałego leczenia pioglitazonem, lekarze przepisujący lek powinni w trakcie kolejnych rutynowych wizyt potwierdzić, że kontynuacja leczenia produktem leczniczym Incesync nadal jest korzystna dla pacjenta (patrz punkt 4.4).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Incesync jest dostępny w mocach 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg i 12,5 mg/45 mg, co umożliwia stosowanie różnych schematów leczenia.

#### Dorośli (> 18 lat)

Dawkę należy dobierać indywidualnie, na podstawie dotychczasowego schematu leczenia pacjenta.

*W przypadku pacjentów z nietolerancją metforminy lub przeciwwskazaniami do jej stosowania i z niedostateczną kontrolą cukrzycy w monoterapii pioglitazonem zalecana dawka produktu leczniczego Incesync to jedna tabletka 25 mg/30 mg lub 25 mg/45 mg podawana raz na dobę, zależnie od dotychczas stosowanej dawki pioglitazonu.*

*W przypadku pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii pioglitazonem w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką metforminy, należy utrzymać dotychczas stosowaną dawkę metforminy i równocześnie stosować produkt leczniczy Incesync. Zalecana dawka to jedna tabletka 25 mg/30 mg lub 25 mg/45 mg raz na dobę, zależnie od stosowanej dotychczas dawki pioglitazonu.*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem, ponieważ obserwowano zwiększone ryzyko hipoglikemii podczas stosowania takiej terapii trójlekowej (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia hipoglikemii, można rozważyć stosowanie mniejszej dawki tiazolidynodionu lub metforminy.

*W przypadku pacjentów zmieniających dotychczasowe leczenie oddzielnymi tabletkami alogliptyny i pioglitazonu, należy stosować dawki dobowe, zarówno alogliptyny jak i pioglitazonu, takie same jak dotychczas.*

#### *Maksymalna dawka dobowa*

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 25 mg alogliptyny i 45 mg pioglitazonu.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjentów nie jest konieczne (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas dawkowania alogliptyny u pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na pogorszenie czynności nerek w tej grupie pacjentów.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ( $\text{CrCl}$ )  $> 50$  do  $\leq 80$  ml/min), nie jest konieczna zmiana dawki produktu leczniczego Incresync (patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCl} \geq 30$  do  $\leq 50$  ml/min), należy podawać połowę zalecanej dawki alogliptyny. Z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2), zaleca się stosowanie produktu Incresync w dawce 12,5 mg/30 mg lub 12,5 mg/45 mg raz na dobę, zależnie od stosowanej dotychczas dawki pioglitazonu.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Incresync u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Incresync oraz okresowo w trakcie leczenia, należy przeprowadzać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produktu leczniczego Incresync nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Incresync u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Incresync należy przyjmować raz na dobę wraz z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Jeśli dawka leku została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie wolno stosować podwójnej dawki w ciągu doby.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy po podaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (ang. DPP-4) (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Niewydolność serca lub niewydolność serca w wywiadzie (klasa od I do IV w klasyfikacji NYHA; patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
- Cukrzycowa kwasica ketonowa.
- Rak pęcherza moczowego lub rak pęcherza moczowego w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Niezbadany krwimocz (patrz punkt 4.4).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ogólne

Incesync nie powinien być stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 1. Incesync nie zastępuje insuliny u pacjentów, u których jej podawanie jest konieczne.

#### Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka zastoinowej niewydolności serca (np. przebyty zawał mięśnia sercowego, objawowa choroba wieńcowa lub podeszły wiek), lekarz powinien rozpocząć stosowanie pioglitazonu od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować, czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęk. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, lub z niewydolnością serca w wywiadzie. Podczas stosowania pioglitazonu w leczeniu skojarzonym z insuliną, pacjentów należy obserwować w zakresie występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca, zwiększenia masy ciała i obrzęków. Zarówno insulina, jak i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, dlatego ich jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych oraz niewydolności serca u pacjentów przyjmujących pioglitazon w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym selektywnymi inhibitorami COX-2.

W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Incesync.

Badanie oceniające wpływ pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy przeprowadzono z udziałem pacjentów w wieku poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i z współistniejącą ciężką makroangiopatią. Pacjenci otrzymywali pioglitazon lub placebo jako lek uzupełniający dotychczasowe leczenie cukrzycy lub choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Badanie wykazało zwiększenie obserwowanych przypadków niewydolności serca, jednak nie prowadziło to do zwiększenia śmiertelności podczas tego badania.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie dotyczące raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca związanych ze stosowaniem pioglitazonu) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Incesync, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

## Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie danych z badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną przypadki raka pęcherza zgłaszano częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków wśród 12 506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków wśród 10 212 pacjentów, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy gdy rozpoznano u nich raka pęcherza moczowego, przyjmowali produkt leczniczy krócej niż przez rok, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Badania epidemiologiczne sugerowały także niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, chociaż nie wszystkie badania wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka.

Czynniki ryzyka raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia produktem leczniczym Incresync (do czynników ryzyka należy wiek, palenie papierosów w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejszą radioterapię w obszarze miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać każdy przypadek krwimoczny.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwimocz lub inne objawy, jak np. dyzuria lub parcie na mocz.

## Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu pioglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu alogliptyny do obrotu zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby. Dlatego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Incresync zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Incresync u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność ALAT > 2,5-krotność górnej granicy normy), lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Incresync zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia aktywność ALAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica normy, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego, jeśli aktywność ALAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica normy. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, znużenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję, czy należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Incresync przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego.

## Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na to, że u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy jest konieczne dostosowanie dawki alogliptyny, zaleca się przeprowadzanie odpowiedniej oceny czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Incresync i okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Incresync u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania. Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania pioglitazonu i alogliptyny u dializowanych pacjentów i dlatego u tych pacjentów nie należy stosować alogliptyny w skojarzeniu z pioglitazonem (patrz punkt 4.2 i 5.2).

### Zwiększenia masy ciała

W badaniach klinicznych pioglitazonu stwierdzono wprost proporcjonalne do wielkości dawki zwiększenie masy ciała pacjentów, co może wynikać z kumulacji tłuszczu, a w niektórych przypadkach wiąże się z zatrzymaniem płynów. W niektórych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy dokładnie kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ściśle przestrzeganie diety o kontrolowanej wartości kalorycznej.

### Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względne zmniejszenie o 4%) i hematokrytu (względne zmniejszenie o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu, podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (względne zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 3-4% i hematokrytu o 3,6-4,1%), oraz w mniejszym stopniu u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę (względne zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 1-2%, i hematokrytu o 1-3,2%).

### Stosowanie z innymi produktami hipoglikemizującymi a hipoglikemia

W związku z większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w trakcie leczenia skojarzonego z metforminą może być konieczne zmniejszenie dawki metforminy lub pioglitazonu, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii podczas stosowania tych leków w skojarzeniu (patrz punkt 4.2).

### Niebadane terapie skojarzone

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Incresync w terapii trójlekowej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i dlatego nie zaleca się takiego stosowania.

Produktu leczniczego Incresync nie należy stosować w skojarzeniu z insuliną, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność takiego leczenia nie zostały ustalone.

### Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów z cukrzycą przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również pioglitazon, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia obrzęku płamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednak lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów przyjmujących Incresync i zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku, ich przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

### Reakcje nadwrażliwości

W przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i złuszczone choroby skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, a w przypadku stosowania alogliptyny zgłaszano je spontanicznie po wprowadzeniu jej do obrotu. Częstość reakcji anafilaktycznych zgłaszanych podczas badań klinicznych alogliptyny była mała.

## Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. W zbiorczej analizie danych z 13 badań ogólny odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg, 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo wynosił odpowiednio 2, 1, 1 lub 0 zdarzeń na 1000 pacjentolat. W badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną lub placebo wynosił odpowiednio 3 lub 2 zdarzenia na 1000 pacjentolat. Reakcje niepożądane - ostre zapalenie trzustki, zgłaszano spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Pacjentów należy poinformować o typowych objawach ostrego zapalenia trzustki, takich jak uporczywy, silny ból brzucha, który może promieniować do pleców. Jeśli u pacjenta podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Incresync. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki nie wolno wznawiać leczenia produktem Incresync. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

## Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną, podwójnie zaślepionych, podczas leczenia trwającego do 3,5 roku z udziałem ponad 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym, obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet.

Złamania obserwowano u 2,6% pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 1,7% u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem porównawczym (1,5%).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Podczas trwającego 3,5 roku badania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PROactive, złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%, 1,0 złamanie na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%, 0,5 złamania na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem porównawczym (2,1%).

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobnie zwiększone ryzyko złamań zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. W przypadku długotrwałego leczenia pacjentów produktem leczniczym Incresync, należy brać pod uwagę ryzyko złamań (patrz punkt 4.8).

Pioglitazon nasila działanie insuliny, dlatego stosowanie leku u pacjentek z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentek istnieje ryzyko zajścia w ciążę, o czym należy je poinformować. U pacjentek pragnących zajść w ciążę oraz u tych, które zaszły w ciążę, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Incresync (patrz punkt 4.6).

Incresync należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie są podawane leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Incresync tabletki zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.



## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podawanie zdrowym ochotnikom alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę i pioglitazonu w dawce 45 mg raz na dobę przez 12 dni nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny, pioglitazonu lub ich czynnych metabolitów.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Incresync. W poniższym punkcie omówiono interakcje obserwowane po podaniu poszczególnych składników produktu leczniczego Incresync (alogliptyna/pioglitazon), zgodnie z informacjami podanymi w ich odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

### Interakcje z pioglitazonem

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitor cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie wartości AUC (pole powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Istnieje możliwość nasilenia objawów niepożądanych pioglitazonu, proporcjonalnie do wielkości dawki, dlatego podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie wartości AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wydaje się, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i pochodnych sulfonilomocznika nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, antagonistami wapnia i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

### Działanie innych produktów leczniczych na alogliptynę

Alogliptyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem i metabolizowana przez izoenzymy cytochromu (CYP) P450 w nieznacznym stopniu (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie wykazano interakcji alogliptyny z inhibitorami CYP i nie przewiduje się ich wystąpienia.

Ponadto, wyniki badań klinicznych interakcji nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny produktów takich jak gemfibrozyl (inhibitor CYP2C8/9), flukonazol (inhibitor CYP2C9), ketokonazol (inhibitor CYP3A4), cyklosporyna (inhibitor p-glikoproteiny), wogliboza (inhibitor alfa glukozydazy), digoksyna, metformina, cymetydyna, pioglitazon i atorwastatyna.

### Działanie alogliptyny na inne produkty lecznicze

Badania *in vitro* sugerują, że alogliptyna ani nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów CYP 450 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie wykazano i nie przewiduje się interakcji alogliptyny z substratami izoenzymów CYP 450. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że alogliptyna nie była ani substratem, ani inhibitorem głównych transporterów związanych z usuwaniem substancji czynnej przez nerki: organiczny transporter anionów-1, organiczny transporter anionów-3 lub organiczny transporter kationów-2 (ang. *Organic cationic transporter-2*, OCT2). Ponadto, dane z badań klinicznych nie sugerują interakcji z inhibitorami ani z substratami glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych alogliptyna nie wywierała klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę kofeiny, (R)-warfaryny, pioglitazonu, gliburydu, tolbutamidu, (S)-warfaryny, dekstrometorfanu, atorwastatyny, midazolamu, doustnego środka antykoncepcyjnego (noretyndronu i etynyloestradiolu), digoksyny, feksofenadyny, metforminy lub cymetydyny, tym samym potwierdzając *in vivo* niewielką tendencję alogliptyny do interakcji z substratami CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glikoproteiny P i OCT2.

U zdrowych ochotników alogliptyna, w przypadku równoczesnego podania z warfaryną, nie wywierała wpływu na wartość czasu protrombinowego lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

#### Leczenie alogliptyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Wyniki badań stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem (tiazolidynodion), woglibozą (inhibitor alfa glukozydazy) i gliburydem (pochodna sulfonilomocznika) nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma danych na temat stosowania produktu leczniczego Incresync u kobiet w okresie ciąży. Badania alogliptyny w skojarzeniu z pioglitazonem na zwierzętach, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (nieznaczne zwiększenie opóźnienia wzrostu płodu oraz zaburzeń narządów trzewnych związane z podawaniem pioglitazonu, patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Incresync nie należy stosować w okresie ciąży.

#### Ryzyko związane z alogliptyną

Brak danych dotyczących stosowania alogliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

#### Ryzyko związane z pioglitazonem

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pioglitazonu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach, stwierdzono hamowanie wzrostu płodu. Zostało to przypisane działaniu pioglitazonu powodującemu zmniejszenie występującej u matek hiperinsulinemii oraz pojawiającej się w ciąży zwiększonej insulinooporności, co w konsekwencji zmniejszało dostępność substratów metabolicznych koniecznych do wzrostu płodu. Znaczenie takiego mechanizmu działania u ludzi nie jest jasne.

#### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji, dotyczących podawania w skojarzeniu substancji czynnych produktu leczniczego Incresync. W badaniach obejmujących poszczególne substancje czynne zarówno alogliptyna, jak i pioglitazon przenikały do mleka samic szczurów. Nie wiadomo, czy alogliptyna i pioglitazon przenikają do mleka kobiet. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Incresync, biorąc pod uwagę korzyść dla dziecka wynikającą z karmienia piersią oraz korzyść wynikającą z leczenia dla matki.

## Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Incresync na płodność u ludzi. W badaniach alogliptyny przeprowadzonych na zwierzętach nie obserwowano niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). W badaniach płodności zwierząt nie stwierdzono wpływu pioglitazonu na wskaźnik kopulacji, zapłodnienia czy płodności.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Incresync nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia wzroku, powinni jednak zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o ryzyku hipoglikemii w przypadku stosowania produktu leczniczego Incresync w skojarzeniu z innymi produktami przeciwcukrzycowymi, o których wiadomo, że mogą powodować hipoglikemię.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ostre zapalenie trzustki to ciężkie działanie niepożądane związane z obecnością alogliptyny w produkcie leczniczym Incresync (patrz punkt 4.4). Reakcje nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, mają ciężki przebieg i są związane z obecnością alogliptyny w produkcie leczniczym Incresync (patrz punkt 4.4). Inne reakcje, takie jak zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, ból głowy, hipoglikemia, nudności, wzrost masy ciała i obrzęk, mogą występować często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Badania kliniczne prowadzone w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Incresync obejmowały jednoczesne podawanie oddzielnych tabletek alogliptyny i oddzielnych tabletek pioglitazonu. Wyniki badań biorównoważności wykazały jednak, że Incresync, tabletki powlekane jest biorównoważny z odpowiednimi dawkami alogliptyny i pioglitazonu podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Podane informacje opierają się na danych pochodzących łącznie od 3504 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 1908 pacjentów leczonych alogliptyną i pioglitazonem, którzy uczestniczyli w czterech badaniach klinicznych 3 fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub kontrolną substancję czynną. Podczas tych badań oceniano wpływ jednoczesnego podawania alogliptyny i pioglitazonu na kontrolę glikemii oraz bezpieczeństwo ich stosowania jako początkowej terapii skojarzonej, jako terapii dwulekowej u pacjentów leczonych wcześniej pioglitazonem w monoterapii (z metforminą lub bez metforminy bądź z pochodną sulfonylomocznika lub bez pochodnej sulfonylomocznika) oraz jako leku wspomagającego w leczeniu metforminą.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość działań niepożądanych</b>		
	<b>alogliptyna</b>	<b>pioglitazon</b>	<b>Incresync</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często
zapalenie nosogardzieli	często		

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Częstość działań niepożądanych		
	alogliptyna	pioglitazon	Incrasync
zapalenie zatok		niezbyt często	często
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>			
rak pęcherza moczowego		niezbyt często	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
nadwrażliwość	nieznane		
nadwrażliwość i reakcje alergiczne		nieznane	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
hipoglikemia	często		często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
ból głowy	często		często
niedoczulica		często	
bezsenna		niezbyt często	
<b>Zaburzenia oka</b>			
zaburzenia widzenia		często	
obrzęk płamki żółtej		nieznane	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
ból brzucha	często		często
choroba refluksowa przełyku	często		
biegunka	często		
utrata apetytu			często
nudności			często
ostre zapalenie trzustki	nieznane		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
upośledzenie czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby	nieznane		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
świąd	często		często
wysypka	często		
złuszczające choroby skóry, w tym zespół stevensa-johnsona	nieznane		
rumień wielopostaciowy	nieznane		
obrzęk naczynioruchowy	nieznane		
pokrzywka	nieznane		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
bóle mięśni			często
złamania kości		często	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
obrzęk obwodowy			często
wzrost masy ciała			często
<b>Badania</b>			
wzrost masy ciała		często	
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		nieznane	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Spontaniczne zgłoszenia reakcji nadwrażliwości po wprowadzeniu pioglitazonu do obrotu, obejmowały reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

Zaburzenie wzroku zgłaszano głównie na początku leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hipoglikemizujących, objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przemijające obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

Obrzęk zgłaszano u 6-9% pacjentów leczonych pioglitazonem przez rok podczas badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną. Odsetek przypadków obrzęku w grupach porównawczych (pochodna sulfonilomocznika, metformina) wynosił 2-5%. Obserwowane obrzęki zwykle były łagodne lub umiarkowane i zwykle nie wymagały zaprzestania leczenia.

Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych działań niepożądanych złamań kości, obserwowanych podczas trwających do 3,5 roku, randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, podwójnie zaślepionych z udziałem 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu do kobiet przyjmujących lek porównawczy (1,7%). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem porównawczym (1,5%). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%) pacjentek stosujących pioglitazon w porównaniu do 23/905 (2,5%) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem porównawczym (2,1%). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano złamania u pacjentów obu płci (patrz punkt 4.4).

W badaniach kontrolowanych czynnym lekiem porównawczym, średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło 2-3 kg. Podobne zwiększenie masy ciała obserwowano w grupie porównawczej, w której stosowano pochodną sulfonilomocznika. W badaniach terapii skojarzonych dodanie pioglitazonu do leczenia metforminą powodowało u pacjenta średnie zwiększenie masy ciała o 1,5 kg w ciągu roku, a dodanie pioglitazonu do pochodnej sulfonilomocznika powodowało u pacjenta średnie zwiększenie masy ciała o 2,8 kg w ciągu roku. W grupach porównawczych dodanie pochodnej sulfonilomocznika do leczenia metforminą powodowało u pacjenta średnie zwiększenie masy ciała o 1,3 kg, natomiast dodanie metforminy do pochodnej sulfonilomocznika powodowało u pacjenta zmniejszenie masy ciała średnio o 1,0 kg.

W badaniach klinicznych pioglitazonu częstość zwiększenia aktywności ALAT powyżej trzykrotnej wartości górnej granicy normy była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub pochodną sulfonilomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych ulegała zmniejszeniu u pacjentów leczonych pioglitazonem. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności komórek wątrobowych. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zgonu, jednak związek przyczynowo skutkowy ze stosowaniem leku nie został ustalony.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Incresync.

### Alogliptyna

Największe dawki alogliptyny podane podczas badań klinicznych to pojedyncza dawka 800 mg podawana zdrowym ochotnikom (co odpowiada 32-krotnej zalecanej dawce dobowej alogliptyny wynoszącej 25 mg) oraz pojedyncza dawka 400 mg podawana raz na dobę przez 14 dni pacjentom

z cukrzycą typu 2. (co odpowiada 16-krotnej zalecanej dawce dobowej alogliptyny wynoszącej 25 mg).

### Pioglitazon

W badaniach klinicznych pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie największej zgłoszonej dawki 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z wystąpieniem żadnych objawów.

Podczas jednoczesnego stosowania leku z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić hipoglikemia.

### Leczenie

W przypadku przedawkowania należy stosować odpowiednie leczenie podtrzymujące dostosowane do stanu klinicznego pacjenta.

Niewielkie ilości alogliptyny są usuwane podczas hemodializy (około 7% substancji usunięto podczas hemodializy trwającej 3 godziny). Dlatego, w przypadku przedawkowania alogliptyny, hemodializa daje niewielką korzyść kliniczną. Nie wiadomo, czy alogliptyna jest usuwana podczas dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy; produkty lecznicze, złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD09

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Incresync zawiera dwa hipoglikemizujące produkty lecznicze o uzupełniających się wzajemnie, odrębnych mechanizmach działania poprawiającego kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: alogliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), i pioglitazon, należący do leków z grupy tiazolidynodionów. Badania na zwierzęcych modelach cukrzycy wykazują, że leczenie alogliptyną w skojarzeniu z pioglitazonem powodowało poprawę addycyjną i synergiczną w zakresie kontroli glikemii, zwiększenia zawartości insuliny w trzustce i normalizacji dystrybucji w komórkach beta trzustki.

#### Alogliptyna

Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. DPP-4 jest głównym enzymem uczestniczącym w szybkim rozpadzie hormonów inkretynowych, peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. GLP-1) i GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy), które są wydzielane przez jelita, a ich stężenie zwiększa się po spożyciu posiłku. GLP-1 i GIP zwiększają biosyntezę i wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki, ponadto GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu i wytwarzanie glukozy w wątrobie. Dlatego alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuje zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy.

### Pioglitazon

Działanie pioglitazonu może być wynikiem zmniejszenia insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksysomów), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

U pacjentów z cukrzycą typu 2. uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach.

Analiza metodą HOMA wykazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa ich wrażliwość na insulinę. Trwające dwa lata badania kliniczne wykazały utrzymywanie się takiego działania.

W prowadzonych przez rok badaniach klinicznych pioglitazon konsekwentnie powodował statystycznie znaczne zmniejszenie stosunku albuminy do kreatyniny w porównaniu do pomiaru początkowego.

Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii w porównaniu do placebo) oceniano w prowadzonym przez 18 tygodni badaniu z niewielką liczbą pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo wraz z niewielkim, lecz klinicznie nieistotnym zwiększeniem stężenia cholesterolu LDL.

W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu do placebo, metforminy lub gliklazynu. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, zaś w porównaniu z metforminą i gliklazynem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon oprócz zmniejszania stężenia trójglicerydów na czczo dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę trójglicerydy, dodatkowo zmniejszał nadmiar trójglicerydów we krwi po posiłku. To działanie przebiegało niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i było statystycznie istotne w odróżnieniu od glibenklamidu.

### Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne prowadzone w celu wykazania skuteczności produktu leczniczego Incresync, obejmowały jednoczesne podawanie alogliptyny i pioglitazonu w oddzielnych tabletkach. Wyniki badań biorównoważności wykazały jednak, że Incresync tabletki powlekane jest biorównoważny z odpowiednimi dawkami alogliptyny i pioglitazonu, podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Podczas tych badań oceniano wpływ jednoczesnego podawania alogliptyny i pioglitazonu jako terapii dwulekowej u pacjentów leczonych wcześniej pioglitazonem w monoterapii (z metforminą lub bez metforminy bądź z pochodną sulfonilomocznika lub bez niej) oraz jako leku wspomagającego w leczeniu metforminą.

Podanie alogliptyny w dawce 25 mg pacjentom z cukrzycą typu 2 powodowało największe hamowanie DPP-4 w ciągu 1 do 2 godzin i przekraczało 93% zarówno po podaniu pojedynczej dawki 25 mg, jak i po 14 dniach podawania tej dawki raz na dobę. Hamowanie DPP-4 pozostawało na poziomie powyżej 81% przez 24 godziny po 14 dniach dawkowania. Po uśrednieniu stężeń glukozy 4 godziny po posiłku (po śniadaniu, obiedzie i kolacji), 14-dniowe leczenie alogliptyną w dawce 25 mg powodowało średnie, skorygowane wobec placebo, zmniejszenie stężenia glukozy w odniesieniu do stężenia wyjściowego o -35,2 mg/dl.

Alogliptyna w dawce 25 mg, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z 30 mg pioglitazonu, znacznie zmniejszała stężenia glukozy i glukagonu po posiłku, jednocześnie znacznie zwiększając stężenie aktywnego GLP-1 po posiłku po 16. tygodniach w porównaniu do placebo ( $p < 0,05$ ). Ponadto, alogliptyna w dawce 25 mg stosowana w monoterapii oraz w skojarzeniu z pioglitazonem w dawce 30 mg powodowała statystycznie istotne ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie stężenia trójglicerydów po 16. tygodniach, mierzonego jako poposiłkowa, zwiększająca się zmiana  $AUC_{(0-8)}$  od pomiaru początkowego w porównaniu do placebo.

Łącznie 3504 pacjentów z cukrzycą typu 2., w tym 1908 pacjentów leczonych alogliptyną i pioglitazonem uczestniczyło w czterech badaniach klinicznych 3 fazy, podwójnie zaślepionych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub kontrolną substancję czynną, oceniających wpływ jednoczesnego podawania alogliptyny i pioglitazonu na kontrolę glikemii i bezpieczeństwo ich stosowania. W tych badaniach 312 pacjentów leczonych alogliptyną/pioglitazonem było w wieku  $\geq 65$  lat. W badaniach uczestniczyło 1269 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 161 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych alogliptyną/pioglitazonem.

Leczenie alogliptyną w zalecanej dawce dobowej 25 mg w skojarzeniu z pioglitazonem poprawiało kontrolę glikemii. Wykazano to za pomocą klinicznie istotnego i statystycznie istotnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej, mierzonego od rozpoczęcia leczenia do punktu końcowego badania. Zmniejszenie stężenia HbA1c było podobne u pacjentów w różnych podgrupach obejmujących zaburzenia czynności nerek, wiek, płeć i indeks masy ciała, przy czym różnice pomiędzy poszczególnymi rasami (np. białą i inną) były niewielkie. Ponadto, u pacjentów, niezależnie od dawki leku przyjmowanego przed rozpoczęciem stosowania badanego produktu leczniczego, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenia wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej. Większe wyjściowe stężenie HbA1c wiązało się z większym zmniejszeniem stężenia HbA1c. Wpływ alogliptyny na masę ciała i lipidy był neutralny.

#### Alogliptyna w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia pioglitazonem (średnia dawka = 35 mg z metforminą lub bez metforminy, lub z pochodną sulfonilomocznika lub bez pochodnej sulfonilomocznika) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Ponadto u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg, niezależnie od równoczesnego leczenia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (49,2%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące  $\leq 7,0\%$  w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (34,0%) ( $p = 0,004$ ).



### Alogliptyna dodana do leczenia pioglitazonem i metforminą

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia pioglitazonem w dawce 30 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1867,9 mg) spowodowało po 52 tygodniach leczenia poprawę wartości HbA1c w stosunku do pomiaru początkowego, która była „non-inferior” i statystycznie lepsza w stosunku do wyników uzyskanych w grupie pacjentów otrzymującej pioglitazon w dawce 45 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1847,6 mg, Tabela 3.). Znaczne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c obserwowane w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg oraz pioglitazon w dawce 30 mg i metforminę występowało konsekwentnie przez cały 52-tygodniowy okres leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę ( $p < 0,001$  we wszystkich punktach czasowych). Ponadto, średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo - w stosunku do pomiaru początkowego - po 52 tygodniach leczenia alogliptyną w dawce 25 mg oraz pioglitazonem w dawce 30 mg i metforminą była istotnie większa niż w grupie otrzymującej pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę ( $p < 0,001$ ). Po 52 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg oraz pioglitazon w dawce 30 mg i metforminę (33,2%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące  $\leq 7,0\%$  w porównaniu do pacjentów otrzymujących pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę (21,3%) ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabela 2.: Zmiana wartości stężenia HbA1c (%) w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg po 26 tygodniach leczenia w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (FAS, LOCF)</b>			
<b>Badanie</b>	<b>Średnia, wyjściowa wartość HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Średnia wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Średnia, skorygowana o placebo, wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)<sup>†</sup> (dwustronny, 95% przedział ufności)</b>
<i>Badania alogliptyny jako leku dodanego do terapii skojarzonej z grupą kontrolną otrzymującą placebo</i>			
Alogliptyna w dawce 25mg stosowana raz na dobę z pioglitazonem ± metformina lub pochodną sulfonilomocznika (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = populacja objęta analizą statystyczną (ang. <i>Full analysis set</i> ) LOCF = ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i> ) <sup>†</sup> Metoda najmniejszych kwadratów oznacza dostosowanie do wcześniejszego statusu leczenia hipoglikemizującego i wartości początkowych * $p < 0,001$ w porównaniu do placebo lub do placebo i leczenia skojarzonego			

<b>Tabela 3.: Zmiana wartości stężenia HbA1c (%) w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (PPS, LOCF)</b>			
<b>Badanie</b>	<b>Średnia, wartość wyjściowa HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Średnia wartość HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Średnia, skorygowana o leczenie, wartość HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)<sup>†</sup> (jednostronny przedział ufności)</b>
<i>Badania alogliptyny jako leku dodanego do terapii skojarzonej</i>			
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z pioglitazonem i metforminą, w porównaniu do pioglitazonu i metforminy			
Zmiana po 26 tygodniach leczenia (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (nieskończoność, -0,35)
Zmiana po 52 tygodniach leczenia (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (nieskończoność, -0,28)
PPS = Populacja zgodna z protokołem (ang. <i>Per protocol set</i> )			
* Statystycznie wykazana „non-inferiority” i wyższość			
†Metoda najmniejszych kwadratów oznacza dostosowanie do wcześniejszego statusu leczenia hipoglikemizującego i wartości początkowych			

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Incresync u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

Przeanalizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanych dawek alogliptyny i pioglitazonu w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 2. w wieku 65 lat lub starszych i stwierdzono zgodność wyników z profilem uzyskanym u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

#### Kliniczne bezpieczeństwo stosowania

##### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 13 badań łączna częstość występowania zgonów spowodowanych chorobami układu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udaru niezakończony zgonem była porównywalna u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg z kontrolną substancją czynną lub placebo.

Ponadto, przeprowadzono prospektywne randomizowane badanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego z oceną układu sercowo-naczyniowego z udziałem 5380 pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w celu oceny działania alogliptyny w porównaniu z placebo (po dodaniu do standardowego leczenia) na główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major adverse cardiovascular events*, MACE), włączając w to okres do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem u pacjentów, u których ostatnio (w ciągu od 15 do 90 dni) wystąpił ostry incydent wieńcowy. Na początku badania średnia wieku pacjentów wynosiła 61 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 9,2 roku, a średnie stężenie HbA1c – 8,0%.

Badanie wykazało, że alogliptyna nie zwiększa ryzyka wystąpienia MACE w porównaniu z placebo [współczynnik ryzyka: 0,96; jednostronny 99% przedział ufności: 0-1,16]. MACE wystąpiły u 11,3% pacjentów przyjmujących alogliptynę, w porównaniu do 11,8% pacjentów przyjmujących placebo.

<b>Tabela 4. Główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. MACE) zgłoszone w badaniu oceniającym wpływ produktu leczniczego na układ sercowo-naczyniowy</b>		
	<b>Liczba pacjentów (%)</b>	
	<b>Alogliptyna 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N=2,701	N=2,679
<b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy [pierwsze zdarzenie wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udaru niezakończony zgonem]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Zgon sercowo-naczyniowy*	89 (3,3)	111 (4,1)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	187 (6,9)	173 (6,5)
Udar niezakończony zgonem	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ogółem grupa osób przyjmujących alogliptynę obejmowała 153 pacjentów (5,7%), natomiast grupa osób przyjmujących placebo obejmowała 173 pacjentów (6,5%), u których wystąpił zgon (śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny)		

MACE w ramach drugorzędowego, złożonego punktu końcowego (pierwsze zdarzenie wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem oraz pilnej rewaskularyzacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) wystąpiły u 703 pacjentów. W grupie pacjentów przyjmujących alogliptynę MACE w ramach drugorzędowego, złożonego punktu końcowego wystąpiły u 12,7 % (344 pacjentów), w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo, w której zdarzenia te wystąpiły u 13,4% (359 pacjentów) [współczynnik ryzyka: 0,95; jednostronny 99% przedział ufności: 0-1,14].

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną, częstość zgłaszania niewydolności serca w grupie pacjentów leczonej pioglitazonem była taka sama jak w grupach przyjmujących placebo, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, ale była większa w przypadku terapii skojarzonej z insuliną. W badaniu oceniającym działanie leku u pacjentów z istniejącą wcześniej ciężką makroangiopatią, częstość zgłaszanych przypadków niewydolności serca była o 1,6% większa w grupie leczonej pioglitazonem niż w grupie placebo, po dodaniu do leczenia obejmującego insulinę. Nie prowadziło to jednak do większej śmiertelności w tym badaniu. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem, jednak częściej takie zgłoszenia dotyczyły pacjentów przyjmujących pioglitazon w skojarzeniu z insuliną lub pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.

W badaniu PROactive oceniającym wpływ działania leku na układ sercowo-naczyniowy 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą ciężką makroangiopatią, przydzielono losowo do dwóch grup przyjmujących pioglitazon lub placebo – jako lek uzupełniający dotychczasowego leczenia cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej, maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 62 lata; średni okres trwania cukrzycy wynosił 9,5 roku. Mniej więcej jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w leczeniu skojarzonym z metforminą i (lub) preparatami sulfonilomocznika. Kryteriami włączenia do badania było występowanie jednej lub kilku następujących chorób: zawał mięśnia sercowego, udar, przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych, ostry zespół wieńcowy, choroba wieńcowa lub choroba tętnic obwodowych. Niemal u połowy pacjentów wystąpił wcześniej zawał mięśnia sercowego, a u około 20% wystąpił udar. Mniej więcej połowa pacjentów spełniała przynajmniej dwa kryteria włączenia do

badania w związku z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Niemal wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali leki działające na układ sercowo-naczyniowy (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny II, antagoniści wapnia, azotany, diuretyki, aspirynę, statyny, fibraty).

Badanie nie przyniosło spodziewanych wyników w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, który uwzględniał wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca z przeżyciem, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, znaczną amputację kończyn, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację kończyn dolnych. Wyniki jego sugerują jednak, że nie ma obaw odnośnie długotrwałych chorób sercowo-naczyniowych w związku ze stosowaniem pioglitazonu. Częstość występowania obrzęków, zwiększenia masy ciała i niewydolności serca jednak się zwiększyła. Nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności w związku z niewydolnością serca.

### Hipoglikemia

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 12 badań łączna częstość występowania hipoglikemii była mniejsza u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg niż u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo (odpowiednio 3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%). Większość hipoglikemii była lekka lub umiarkowana. Łączna liczba ciężkiej hipoglikemii była porównywalna u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg lub w dawce 12,5 mg i mniejsza niż u pacjentów leczonych kontrolną substancją czynną lub placebo (odpowiednio 0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%). W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy, odsetek zgłoszonych zdarzeń wystąpienia hipoglikemii był podobny u pacjentów otrzymujących placebo (6,5%) i u pacjentów otrzymujących alogliptynę (6,7%) oprócz leczenia standardowego.

Badanie kliniczne alogliptyny, jako leku wspomagającego leczenie pioglitazonem nie wykazało klinicznie istotnego zwiększenia odsetka hipoglikemii w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Hipoglikemia częściej występowała w przypadku stosowania alogliptyny w terapii trójlekowej z pioglitazonem i metforminą (w porównaniu do grupy otrzymującej kontrolną substancją czynną). Podobną częstość jej występowania obserwowano w przypadku innych inhibitorów PDD-4.

Uważa się, że pacjenci ( $\geq 65$  lat) z cukrzycą typu 2. są bardziej podatni na hipoglikemię niż pacjenci w wieku poniżej 65 lat. W zbiorczej analizie danych pochodzących z 12 badań łączna częstość hipoglikemii u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych alogliptyną w dawce 25 mg (3,8%), była podobna w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (3,6%).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Incresync we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wyniki badań biorównoważności u zdrowych ochotników wykazały, że Incresync tabletki powlekane jest biorównoważny z odpowiednimi dawkami alogliptyny i pioglitazonu podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Podawanie zdrowym ochotnikom alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę i pioglitazonu w dawce 45 mg raz na dobę przez 12 dni nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny, pioglitazonu lub ich czynnych metabolitów.

Podawanie produktu leczniczego Incresync z pokarmem nie wpływało na całkowite narażenie na alogliptynę lub pioglitazon. W związku z tym produkt Incresync można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

W poniższym punkcie omówiono właściwości farmakokinetyczne obserwowane po podaniu poszczególnych składników produktu leczniczego Incresync (alogliptyna/pioglitazon) zgodnie z informacjami podanymi w ich odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

### Alogliptyna

Wykazano, że farmakokinetyka alogliptyny jest podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2.

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność alogliptyny wynosi w przybliżeniu 100%.

Podanie alogliptyny z bardzo tłustym posiłkiem nie zmieniało całkowitego i maksymalnego narażenia na alogliptynę. W związku z tym alogliptynę można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki alogliptyny, maksymalnie wynoszącej 800 mg, alogliptyna szybko się wchłaniała, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po upływie 1 do 2 godzin (mediana  $T_{max}$ ) po podaniu.

Po podaniu wielokrotnym zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2. nie obserwowano klinicznie istotnych kumulacji leku.

Całkowite i maksymalne narażenie na alogliptynę wzrastało proporcjonalnie po podaniu pojedynczej dawki od 6,25 mg do maksymalnie 100 mg alogliptyny (w tym w zakresie dawek terapeutycznych). Współczynnik międzypersonicznej zmienności wartości AUC alogliptyny był mały (17%).

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki alogliptyny wynoszącej 12,5 mg objętość dystrybucji podczas fazy końcowej wynosiła 417 l, wskazując na dobrą dystrybucję substancji czynnej w tkankach.

Alogliptyna wiąże się w 20-30% z białkami osocza.

### Metabolizm

Alogliptyna nie podlega znacznemu metabolizmowi, 60-70% dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej substancji czynnej w moczu.

Po doustnym podaniu alogliptyny [ $^{14}C$ ] wykryto dwa mniej istotne metabolity, alogliptynę N-demetylowaną (M-I [ $< 1\%$  związku macierzystego]) i alogliptynę N-acetylowaną (M-II [ $< 6\%$  związku macierzystego]). M-I jest czynnym metabolitem i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4 podobnym do alogliptyny, natomiast M-II nie działa hamująco na DPP-4 ani inne enzymy DPP-pokrewne. Dane *in vitro* wskazują, że CYP2D6 i CYP3A4 przyczyniają się do ograniczonego metabolizmu alogliptyny.

Badania *in vitro* wykazują, że alogliptyna nie indukuje CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, ani nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ani CYP3A4 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg. Badania *in vitro* wykazały, że alogliptyna łagodnie indukuje CYP3A4, jednak w badaniach *in vivo* nie wykazano działania alogliptyny indukującego CYP3A4. W badaniach *in vitro* alogliptyna nie hamowała następujących transporterów nerkowych; OAT1, OAT3 i OCT2.

Alogliptyna istnieje głównie jako enancjomer (R) ( $> 99\%$ ) i podlega niewielkiej lub nie podlega konwersji *in vivo* do enancjomeru (S). Enancjomer (S) nie jest wykrywany po podaniu dawek terapeutycznych.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania ( $T_{1/2}$ ) alogliptyny w fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 21 godzin.

Po doustnym podaniu dawki [ $^{14}\text{C}$ ] alogliptyny 76% całkowitej radioaktywności zostało wydalone z moczem, a 13% odzyskano z kału.

Średnia wartość klirensu nerkowego alogliptyny (170 ml/min) była większa niż średnia szacunkowa wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (około 120 ml/min), sugerując częściowo aktywne wydalanie przez nerki.

#### Zależność od czasu

Całkowite narażenie ( $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ ) na alogliptynę po podaniu pojedynczej dawki było podobne do narażenia na alogliptynę w czasie pomiędzy podaniem pojedynczych dawek ( $\text{AUC}_{(0-24)}$ ) po 6 dniach dawkowania leku raz na dobę. Wskazuje to na brak zależności kinetyki alogliptyny po podaniu wielokrotnym od czasu.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

Pojedynczą dawkę 50 mg alogliptyny podano 4 grupom pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia ( $\text{CrCl}$  według Cockcrofta-Gaulta): łagodnymi ( $\text{CrCl} = >50$  do  $\leq 80$  ml/min), umiarkowanymi ( $\text{CrCl} = \geq 30$  do  $\leq 50$  ml/min), ciężkimi ( $\text{CrCl} = <30$  ml/min) i ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającymi hemodializy.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano około 1,7-krotne zwiększenie wartości  $\text{AUC}$  alogliptyny. Nie jest jednak konieczne dostosowanie dawki alogliptyny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wartości  $\text{AUC}$  dystrybucji alogliptyny u tych pacjentów mieściły się w tym samym zakresie, co wartości u pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializy, obserwowano zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na alogliptynę - odpowiednio około 2- i 4-krotne. (Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek byli poddawani hemodializie niezwłocznie po podaniu dawki alogliptyny. Na podstawie średniego stężenia w dializacie około 7% substancji czynnej usuwano podczas hemodializy trwającej 3 godziny). Z tego względu w celu utrzymania narażenia ogólnoustrojowego na alogliptynę podobnego do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, należy stosować mniejsze dawki alogliptyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania (patrz powyżej i punkt 4.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Całkowite narażenie na alogliptynę było o około 10% mniejsze, a maksymalne narażenie było o około 8% mniejsze u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wielkość takich zmniejszeń nie jest uważana za klinicznie istotną. Z tego względu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki alogliptyny. Nie prowadzono badań alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $> 9$  punktów w skali Childa-Pugha).

##### Wiek, płeć, rasa, masa ciała

Wiek (65-81 lat), płeć, rasa (biała, czarna i azjatycka) oraz masa ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

##### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas farmakokinetyki alogliptyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.2).

## Pioglitazon

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany, maksymalne stężenie w surowicy występuje zwykle po 2 godzinach po jego podaniu. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w surowicy po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan stacjonarny występuje po 4-7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi więcej niż 80%.

### Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 19 litrów.

Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity w bardzo dużym stopniu (>99%) wiążą się z białkami osocza.

### Metabolizm

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. Uczestniczy w tym głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie leku. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyną (lek indukujący cytochrom P450 2C8) może zwiększać stężenie pioglitazonu w surowicy, a jednoczesne stosowanie pioglitazonu z ryfampicyną - zmniejszać (patrz punkt 4.5).

### Eliminacja

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale, jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmienionego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w surowicy jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji wyjściowej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Całkowite stężenie pioglitazonu w surowicy nie zmienia się, lecz zwiększa się objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji leku (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie stacjonarnym u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej oraz u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono farmakokinetyki pioglitazonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.2).

#### Incesync

##### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy podawać produkt leczniczy Incesync 12,5 mg/30 mg lub 12,5 mg/45 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Incesync u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializowania. Nie zaleca się zmiany dawki produktu leczniczego Incesync u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

W związku z tym, że produkt leczniczy Incesync zawiera pioglitazon, nie wolno go stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przeprowadzono trwające do 13 tygodni badania na zwierzętach substancji zawartych w produkcie leczniczym Incesync.

Podawanie alogliptyny w skojarzeniu z pioglitazonem nie spowodowało występowania nowych działań toksycznych ani nie nasilało działań pioglitazonu. Nie obserwowano wpływu na toksykokinetykę żadnej z substancji czynnych.

Podawanie alogliptyny w skojarzeniu z pioglitazonem ciężarnym samicom szczurów nieznacznie nasilało spowodowane pioglitazonem opóźnienie rozwoju i zaburzenia rozwoju narządów wewnętrznych płodu, ale nie powodowało śmiertelności zarodkowo-płodowej ani teratogenności.

Poniżej przedstawiono dane z badań przeprowadzonych z użyciem alogliptyny i pioglitazonu jako odrębnych substancji.

#### Alogliptyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i badań toksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Największa dawka, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (ang. *No-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów, trwających odpowiednio przez 26 i 39 tygodni, wykazała margines bezpieczeństwa stanowiący w przybliżeniu, odpowiednio 147-krotność i 227-krotność ekspozycji na alogliptynę u człowieka, po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce dobowej 25 mg.

Standardowe testy *in vitro* i *in vivo* w badaniach toksyczności nie wykazały genotoksyczności alogliptyny.

Alogliptyna nie działała rakotwórczo w trwających 2 lata badaniach rakotwórczości na szczurach i na myszach. Minimalną lub łagodną prostą hiperplazję komórek nabłonka przejściowego obserwowano w pęcherzu moczowym samców szczurów po podaniu najmniejszej stosowanej dawki (27-krotność



narażenia u człowieka) bez ustalenia wyraźnego NOEL (stężenie niepowodujące widocznych działań niepożądanych).

Nie obserwowano niepożądanego działania alogliptyny na płodność, rozród lub początkowy rozwój zarodków u szczurów w zakresie do ekspozycji ogólnoustrojowej znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu zalecanej dawki. Pomimo, że nie zaobserwowano wpływu na płodność, to jednak zauważono statystyczne zwiększenie liczby nieprawidłowego nasienia u samców w przypadku ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu zalecanej dawki.

U samic szczurów występuje przenikanie alogliptyny przez łożysko.

Alogliptyna nie działała teratogenicznie u szczurów i królików przy ekspozycji ogólnoustrojowej w stężeniu niepowodującym działań niepożądanych (NOAEL) znacznie powyżej ekspozycji u ludzi po podaniu im zalecanej dawki. Alogliptyna w większych dawkach nie była teratogenna, ale działała toksycznie na samice i powodowała opóźnienie kostnienia kości lub jego brak i zmniejszenie masy ciała płodów.

W badaniu rozwoju przed- i po urodzeniowego szczurów ekspozycje znacznie większe od ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki, nie powodowały uszkodzenia rozwijającego się zarodka ani nie wpływały na wzrost i rozwój potomstwa. Większe dawki alogliptyny powodowały zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywierały pewien wpływ na rozwój uważany za wtórny w odniesieniu do zmniejszonej masy ciała.

Badania na samicach szczurów podczas laktacji wskazują, że alogliptyna przenika do mleka.

Nie obserwowano wpływu alogliptyny na młode szczury po podawaniu wielokrotnym przez 4 i 8 tygodni.

### Pioglitazon

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny ekscentryczny przerost mięśnia sercowego. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany obserwowano u różnych gatunków, gdy stężenia leku w osoczu były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach stwierdzono hamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz pojawiającej się w ciąży zwiększonej insulinooporności, co w konsekwencji zmniejszało dostępność substratów metabolicznych koniecznych do wzrostu płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykazały genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako przyczyna obserwowanej odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne badania przyczyn na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania nowotworów, ale nie usuwało całkowicie częstości ich występowania. Obecność mikrokryształów nasilała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Nie można wykluczyć znaczenia dla ludzi stwierdzonego działania rakotwórczego leku u samców szczurów.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstawania nowotworów. U psów i małąp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby nowotworów w okrężnicy. Znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Nie przewiduje się wpływu na środowisko w związku z klinicznym stosowaniem pioglitazonu.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Mannitol  
 Celuloza mikrokrystaliczna  
 Hydroksypropyloceluloza  
 Kroskarmeloza sodowa  
 Magnezu stearynian  
 Laktoza jednowodna

#### Otoczka tabletki

12,5 mg/30 mg tabletki powlekane	12,5 mg/45 mg tabletki powlekane	25 mg/30 mg tabletki powlekane	25 mg/45 mg tabletki powlekane
Hypromeloza	Hypromeloza	Hypromeloza	Hypromeloza
Talk	Talk	Talk	Talk
Tytanu dwutlenek (E171)	Tytanu dwutlenek (E171)	Tytanu dwutlenek (E171)	Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000
Żelaza tlenek czerwony (E172)	Żelaza tlenek czerwony (E172)	Żelaza tlenek czerwony (E172)	Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)		Żelaza tlenek żółty (E172)	

#### Tusz drukarski:

12,5 mg/30 mg tabletki powlekane	12,5 mg/45 mg tabletki powlekane	25 mg/30 mg tabletki powlekane	25 mg/45 mg tabletki powlekane
Szelak	Szelak	Szelak	Szelak
Żelaza tlenek czerwony (E172)	Żelaza tlenek czerwony (E172)	Żelaza tlenek czarny (E172)	Żelaza tlenek czarny (E172)
Wosk karnauba	Wosk karnauba		
Glicerolu monooleinian	Glicerolu monooleinian		

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z nylonu/Aluminium/polichlorku winylu (PCW) i górnej folii aluminiowej. Opakowanie zawiera 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/842/001-036

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irlandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny dostarczy pakiet edukacyjny wszystkim lekarzom, którzy potencjalnie będą przepisywać i (lub) stosować alogliptynę/pioglitazon. Przed dystrybucją przewodnika dla lekarza przepisującego lek, w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami władz danego kraju treść i format materiału edukacyjnego, razem z planem przekazania.

Ten pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości istotnego, zidentyfikowanego ryzyka raka pęcherza moczowego i niewydolności serca oraz przedstawia ogólne zalecenia, mające na celu optymalizację stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta.

Pakiet edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla lekarza

Przewodnik dla lekarza przepisującego lek powinien zwracać uwagę na:

- Kryteria doboru pacjenta, obejmujące informacje o tym, że pioglitazonu nie należy stosować jako leczenia pierwszego rzutu i podkreślające konieczność regularnych ocen korzyści z leczenia.
- Ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego i odpowiednie uwagi odnośnie zminimalizowania tego ryzyka.
- Ryzyko niewydolności serca i odpowiednie uwagi odnośnie zminimalizowania tego ryzyka.
- Informacje o ostrożnym stosowaniu leku u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko związane z wiekiem pacjenta (w szczególności ryzyko raka pęcherza moczowego, złamań, i niewydolności serca).

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 25 mg/30 mg tabletki powlekane

Alogliptyna/Pioglitazon

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 30 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych  
14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Incesync 25 mg/30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 25 mg/30 mg tabletki

Alogliptyna/Pioglitazon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 25 mg/45 mg tabletki powlekane

Alogliptyna/Pioglitazon

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 45 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych  
14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 25 mg/45 mg tabletki

Alogliptyna/Pioglitazon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki powlekane

Alogliptyna/Pioglitazon

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 30 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych  
14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki

Alogliptyna/Pioglitazon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki powlekane

Alogliptyna/Pioglitazon

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 45 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych  
14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Incesync 12,5 mg/45 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki

Alogliptyna/Pioglitazon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki powlekane**

**Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki powlekane**

**Incesync 25 mg/30 mg tabletki powlekane**

**Incesync 25 mg/45 mg tabletki powlekane**

Alogliptyna/Pioglitazon

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Incesync i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Incesync
3. Jak stosować lek Incesync
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Incesync
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek Incesync i w jakim celu się go stosuje

#### Co to jest lek Incesync

Incesync zawiera w jednej tabletkce dwa różne leki: alogliptynę i pioglitazon:

- Alogliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Działanie alogliptyny polega na zwiększaniu stężenia insuliny w organizmie po posiłku i zmniejszaniu ilości cukru we krwi.
- Pioglitazon należy do grupy leków nazywanych tiazolidynodionami. Pomaga on organizmowi lepiej wykorzystać wytwarzaną w organizmie insulinę.

Leki z obu tych grup są lekami przeciwcukrzycowymi.

#### Wskazania do stosowania leku Incesync

Incesync jest stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Cukrzyca typu 2. jest również nazywana cukrzycą insulinoniezależną lub NIDDM (ang. *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*).

Incesync jest przyjmowany, kiedy nie można skutecznie kontrolować stężenia cukru we krwi za pomocą diety, wysiłku fizycznego oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak pioglitazon lub metformina stosowane razem. Po 3 do 6 miesiącach od rozpoczęcia stosowania leku Incesync lekarz sprawdzi, czy lek jest skuteczny.

Jeśli pacjent dotychczas stosował zarówno alogliptynę, jak i pioglitazon w oddzielnych tabletkach, jedna tabletka leku Incesync może je zastąpić.

Ważne jest, aby pacjent kontynuował przestrzeganie zaleceń dotyczących diety i wysiłku fizycznego przekazanych przez pielęgniarkę lub lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Incesync

### Kiedy nie przyjmować leku Incesync:

- jeśli pacjent ma uczulenie na alogliptynę, pioglitazon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na inne podobne leki przyjmowane w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi. Objawy ciężkich reakcji uczuleniowych mogą obejmować: wysypkę, wypukłe czerwone plamy na skórze (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu; dodatkowe objawy mogą obejmować uogólniony świąd i uczucie gorąca, szczególnie w obrębie owłosionej skóry głowy, jamy ustnej, gardła, wewnętrznych części dłoni lub podeszew stóp (zespół Stevensa-Johnsona);
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości niewydolność serca;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje cukrzycowa kwasica ketonowa (ciężkie powikłanie nieprawidłowo leczonej cukrzycy). Objawy kwasicy ketonowej obejmują silne pragnienie, częste oddawanie moczu, brak apetytu, nudności lub wymioty i gwałtowne zmniejszenie masy ciała;
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości raka pęcherza moczowego;
- jeśli u pacjenta występuje w moczu krew, a lekarz nie dokonał oceny przyczyn jej występowania. Nie wolno przyjmować leku Incesync i należy poprosić lekarza o jak najszybsze zbadanie moczu.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Incesync należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1. (organizm pacjenta nie wytwarza insuliny);
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwcukrzycowe będące pochodnymi sulfonilomocznika (np. glipizyd, tolbutamid, glibenklamid) lub insulinę;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca lub retencja płynów. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzapalne, które mogą również powodować zatrzymanie płynów i obrzęki, pacjent musi poinformować o tym lekarza.
- jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i przyjmuje insulinę, ponieważ może mu zagrażać większe ryzyko chorób serca;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku od pacjenta zostanie pobrana próbka krwi w celu zbadania czynności wątroby i nerek. Takie badania mogą być powtarzane w pewnych odstępach czasu. W razie choroby nerek, lekarz może przepisać pacjentowi mniejszą dawkę leku Incesync;
- jeśli pacjent ma szczególną chorobę oczu na tle cukrzycowym, zwaną obrzękiem płamki żółtej (obrzęk dna oka);
- jeśli pacjentka ma torbiele na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Podczas stosowania leku Incesync może istnieć większe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, ponieważ może dochodzić do ponownej owulacji. Jeśli dotyczy to pacjentki, powinna stosować odpowiedni środek antykoncepcyjny, aby uniknąć nieplanowanego zajścia w ciążę;
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości zapalenie trzustki.

Niewielkie zmiany liczby komórek krwi, mogą pojawić się w badaniach krwi. Lekarz może omówić takie wyniki z pacjentem.

Zwiększoną liczbę złamań kości obserwowano u pacjentów, w szczególności u kobiet, przyjmujących pioglitazon. Lekarz weźmie to pod uwagę podczas leczenia cukrzycy u kobiet.

### Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku Incesync u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

### **Lek Incresync a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- gemfibrozyl (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu);
- ryfampicynę (stosowana w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń).

Lekarz będzie monitorować stężenie cukru we krwi pacjenta i może odpowiednio zmienić dawkę leku Incresync.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Incresync u kobiet w ciąży lub podczas karmienia piersią. Leku Incresync nie wolno stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić zaburzenia wzroku. Jeśli takie objawy wystąpią u pacjenta, nie wolno prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn. Przyjmowanie leku Incresync wraz z lekami przeciwcukrzycowymi może powodować za małe stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Incresync zawiera laktozę**

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Incresync.

## **3. Jak stosować lek Incresync**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Incresync powinien przyjmować oraz czy jest konieczna zmiana dawek innych leków przyjmowanych przez pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka dobową to jedna tabletkę 25 mg/45 mg.

Incresync należy przyjmować raz na dobę. Tabletkę(tabletki) należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek, lekarz może przepisać pacjentowi mniejszą dawkę leku.

Jeśli pacjent przestrzega zaleceń diety cukrzycowej, podczas przyjmowania leku Incresync, należy kontynuować taką dietę.

Należy regularnie kontrolować masę ciała i powiedzieć lekarzowi, jeśli następuje zwiększenie masy ciała.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Incresync**

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana lub połknięcia leku przez inną osobę lub dziecko należy natychmiast skontaktować się ze Szpitalnym Oddziałem Ratunkowym lub się tam zgłosić. Należy zabrać ze sobą niniejszą ulotkę lub tabletki, aby pokazać je lekarzowi.

### **Pominięcie przyjęcia leku Incesync**

W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Incesync**

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Incesync bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Incesync, stężenie cukru we krwi pacjenta może się zwiększyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, **należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Incesync i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:**

Do **często** występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów) należą:

- **Nagły i ciężki ból kości lub unieruchomienie** (szczególnie u kobiet).

Do **niezbyt często** występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) należą:

- **Objawy raka pęcherza moczowego** obejmujące obecność krwi w moczu, ból podczas oddawania moczu lub parcie na mocz.

**Nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- **Reakcja uczuleniowa.** Objawy mogą obejmować: wysypkę, pokrzywkę, trudności w przelękaniu lub oddychaniu, obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka i uczucie osłabienia.
- **Ciężka reakcja uczuleniowa:** zmiany skórne lub plamy na skórze, które mogą rozwijać się w bolesne zmiany otoczone bladym lub czerwonym pierścieniem, pęcherze i (lub) złuszczenie się skóry z możliwymi objawami, takimi jak swędzenie, gorączka, złe samopoczucie ogólne, bóle stawów, zaburzenia widzenia, pieczenie, ból lub swędzenie oczu i owrzodzenia jamy ustnej (zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).
- **Silny i uporczywy ból brzucha** (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, oraz nudności i wymioty, ponieważ może to być oznaką zapalenia trzustki.

Ponadto, należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane:

Do **często** występujących działań niepożądanych należą:

- **objawy małego stężenia cukru we krwi** (hipoglikemia) mogą wystąpić podczas stosowania leku Incesync w skojarzeniu z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika (np. glipizyd, tolbutamid, glibenklamid). **Objawy mogą obejmować:** drżenie, nadmierną potliwość, lęk, niewyraźne widzenie, mrowienie ust, bladłość, zmianę nastroju lub uczucie splątania. Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się poniżej granicy normy, ale można je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się noszenie przy sobie kostek cukru, cukierków lub herbatników lub słodkiego soku owocowego;
- objawy grypopodobne, takie jak ból gardła, katar lub zatkany nos;
- zapalenie zatok;
- świąd skóry;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- biegunka;
- niestrawność, zgaga;
- nudności;

- ból mięśni;
- drętwienie dowolnej części ciała;
- niewyraźne widzenie lub zaburzenie widzenia;
- zwiększenie masy ciała;
- obrzęk dłoni lub stóp;
- wysypka.

Do **niezbyt często** występujących działań niepożądanych należą:

- zaburzenia snu.

**Nieznana:**

- Zaburzenia widzenia (powodowane przez obrzęk płamki żółtej).
- Objawy zaburzenia czynności wątroby takie jak nudności lub wymioty, ból brzucha, nietypowe lub niemożliwe do wyjaśnienia zmęczenie, brak apetytu, ciemne zabarwienie moczu lub zażółcenie skóry lub białek oczu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Incresync**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie „(EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Incresync**

- **Substancjami czynnymi** leku są alogliptyna i pioglitazon.

Każda tabletkowa powlekana 25 mg/30 mg zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 30 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

- **Pozostałe składniki** to mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, laktoza jednowodna, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 8000, szelak i żelaza tlenek czarny (E172). Patrz punkt 2 „Incresync zawiera laktozę”.

Każda tabletkowa powlekana 25 mg/45 mg zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 45 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

- **Pozostałe składniki** to mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, laktoza jednowodna, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 8000, szelak i żelaza tlenek czarny (E172). Patrz punkt 2 „Incresync zawiera laktozę”.

Każda tabletkowa powlekana 12,5 mg/30 mg zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 30 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

- **Pozostałe składniki** to: mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian, laktoza jednowodna, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 8000, szelak, wosk karauba i glicerolu monooleinian. Patrz punkt 2 „Incesync zawiera laktozę”.

Każda tabletkowa powlekana 12,5 mg/45 mg zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 45 mg pioglitazonu (w postaci pioglitazonu chlorowodoru).

- **Pozostałe składniki** to: mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian, laktoza jednowodna, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 8000, szelak, wosk karnauba i glicerolu monooleinian. Patrz punkt 2 „Incesync zawiera laktozę”.

### **Jak wygląda Incesync i co zawiera opakowanie**

- Incesync 25 mg/30 mg tabletki powlekane (tabletki) to brzoskwiniowe, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z szarym nadrukiem „A/P” i „25/30” po jednej stronie.
- Incesync 25 mg/45 mg tabletki powlekane (tabletki) to czerwone, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z szarym nadrukiem „A/P” i „25/45” po jednej stronie.
- Incesync 12,5 mg/30 mg tabletki powlekane (tabletki) to jasnobrzoskwiniowe, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z czerwonym nadrukiem „A/P” i „12,5/30” po jednej stronie.
- Incesync 12,5 mg/45 mg tabletki powlekane (tabletki) to jasnoczerwone, okrągłe (o średnicy około 8,7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z czerwonym nadrukiem „A/P” i „12,5/45” po jednej stronie.

Incesync jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

### **Wytwórca**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Takeda GmbH Podružnica Slovenija  
Tel. +386 (0) 59 082 480

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



**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Tel. +358 20 746 5000

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.