

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety  
Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety  
Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety  
Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 30 mg pioglitazónu.

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 121 mg laktózy (ako monohydrát).

### Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 45 mg pioglitazónu.

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 105 mg laktózy (ako monohydrát).

### Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 25 mg alogliptínu a 30 mg pioglitazónu.

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 121 mg laktózy (ako monohydrát).

### Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 25 mg alogliptínu a 45 mg pioglitazónu.

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 105 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety

Bledobroskyňové, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „12.5/30“ vytlačeným v červenej farbe na jednej strane.

### Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety

Bledočervené, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „12.5/45“ vytlačeným v červenej farbe na jednej strane.

### Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety

Broskyňová farba, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety

s označením „A/P“ a „25/30“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.

#### Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety

Červené, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „25/45“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Incesync je indikovaný ako liečba druhej alebo tretej voľby u dospelých vo veku 18 a viac rokov s ochorením diabetes mellitus 2. typu:

- ako prídavný liek k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých pacientov (obzvlášť pacientov s nadváhou), u ktorých je samotný pioglitazón neadekvátnou kontrolou a metformín nevhodný z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie.
- v kombinácii s metformínom (t. j. kombinovaná liečba tromi liekmi) ako prídavný liek k diéte a cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých pacientov (obzvlášť pacientov s nadváhou) s neadekvátnou kontrolou pri svojej maximálnej tolerovanej dávke metformínu a pioglitazónu.

Okrem toho je možné Incesync použiť ako náhradu za samostatné tablety alogliptínu a pioglitazónu u tých dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších s ochorením diabetes mellitus 2. typu, ktorí sú už touto kombináciou liečení.

Po začatí liečby Incesyncom je potrebné pacientov po 3 až 6 mesiacoch skontrolovať, aby sa zhodnotila adekvátnosť odpovede na liečbu (napr. zníženie hladiny HbA1c). U pacientov nevykazujúcich adekvátnu odpoveď treba Incesync vysadiť. Vzhľadom na potenciálne riziká dlhodobej liečby pioglitazónom sú predpisujúce osoby povinné pri následných bežných kontrolách potvrdiť zachovanie prínosu liečby Incesyncom (pozri časť 4.4).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie režimy je Incesync k dispozícii vo filmom obalených tabletách 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg a 12,5 mg/45 mg.

#### Dospelí (≥ 18 rokov)

Dávku treba individualizovať na základe pacientovho aktuálneho liečebného režimu.

*U pacientov s intoleranciou na metformín alebo pacientov, u ktorých je metformín kontraindikovaný a samotný pioglitazón neposkytuje neadekvátnu kontrolu, je odporúčaná dávka Incesyncu jedna tableta 25 mg/30 mg alebo 25 mg/45 mg jedenkrát denne, v závislosti na dávke pioglitazónu, ktorá sa už užíva.*

*U pacientov s neadekvátnou kontrolou dvojkombovanej liečby pioglitazónom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu je potrebné dávku metformínu zachovať a súbežne podávať Incesync. Odporúčaná dávka je jedna tableta 25 mg/30 mg alebo 25 mg/45 mg jedenkrát denne, v závislosti na dávke pioglitazónu, ktorá sa už užíva.*

Pri používaní alogliptínu v kombinácii s metformínom a tiazolidíndiónom je nutné postupovať opatrne vzhľadom na zvýšené nebezpečenstvo hypoglykémie pozorovanej v súvislosti s touto trojkombinovanou liečbou (pozri časť 4.4). V prípade hypoglykémie zvážte možnosť zníženia dávky tiazolidíndiónu alebo metformínu.

U pacientov prechádzajúcich na túto liečbu zo samostatných tabliet alogliptínu a pioglitazónu treba alogliptín aj pioglitazón podávať na úrovni dennej dávky, ktorá sa už užíva.

#### *Maximálna denná dávka*

Maximálna odporúčaná denná dávka 25 mg alogliptínu a 45 mg pioglitazónu sa nesmie prekročiť.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná (pozri časť 4.4). K možnosti podávania alogliptínu pacientom v pokročilom veku však treba pristupovať konzervatívne vzhľadom k potenciálnemu zníženiu funkcie obličiek v rámci tejto populácie.

##### *Pacienti s poruchami funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) > 50 až ≤ 80 ml/min.) nie je nutná úprava dávky Incresyncu (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl ≥ 30 až ≤ 50 ml/min.) je nutné podávať polovicu odporúčanej dávky alogliptínu. U pacientov so stredne ťažkou poruchou obličiek sa preto odporúča podávať jednu tabletu 12,5 mg/30 mg alebo 12,5 mg/45 mg raz denne v závislosti na dennej dávke pioglitazónu, ktorá sa už užíva (pozri časť 5.2).

Incresync (v schválených silách) sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min.) alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu.

Pred začatím liečby Incresyncom a potom v pravidelných intervaloch sa odporúča dôkladné vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

##### *Pacienti s poruchami funkcie pečene*

Incresync sa nesmie používať u pacientov s poruchami funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Incresyncu u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Incresync sa užíva raz denne s jedlom alebo bez jedla. Tablety je potrebné prehltnúť celé a zapiť vodou.

V prípade vynechania dávky je potrebné liek užiť hneď, ako si pacient spomenie. Dvojitá dávka lieku sa však nesmie užiť v ten istý deň.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo v minulosti vážna reakcia z precitlivenosti na akýkoľvek inhibítor dipeptidyl peptidázy 4, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku či angioedému (pozri časti 4.4 a 4.8)
- Zlyhanie srdca alebo zlyhanie srdca v anamnéze (štádiá NYHA I až IV, pozri časť 4.4)
- Poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.4)
- Diabetická ketoacidóza
- Rakovina močového mechúra alebo rakovina močového mechúra v anamnéze (pozri časť 4.4)
- Nepreskúmaná makroskopická hematuria (pozri časť 4.4)

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Všeobecné

Incesync sa nesmie používať u pacientov s ochorením diabetes mellitus 1. typu. Incesync nie je náhradou inzulínu u pacientov vyžadujúcich inzulín.

### Retencia tekutín a zlyhanie srdca

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže zhoršiť alebo urýchliť zlyhanie srdca. Pri liečení pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vyvolanie kongestívneho zlyhania srdca (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatické ochorenie koronárnej artérie u starších pacientov) sú lekári povinní začať liečbu pioglitazónom najnižšou dostupnou dávkou a túto dávku postupne zvyšovať. U pacientov treba sledovať príznaky a symptómy zlyhania srdca, napr. zvýšenie telesnej hmotnosti alebo edém, obzvlášť u pacientov so zníženou srdcovou rezervou. Po uvedení na trh boli hlásené prípady zlyhania srdca, keď sa pioglitazón používal v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so zlyhaním srdca v anamnéze. U pacientov treba sledovať príznaky a symptómy zlyhania srdca, napr. zvýšenie telesnej hmotnosti alebo edém, keď sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom. Keďže inzulín aj pioglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému. U pacientov, ktorí súbežne užívajú pioglitazón a nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, boli hlásené aj prípady periférneho edému a zlyhania srdca po uvedení lieku na trh. Pri akejkoľvek progresii srdcového zlyhania sa Incesync musí vysadiť.

U pacientov mladších ako 75 rokov s ochorením diabetes mellitus 2. typu a závažným makrovaskulárnym ochorením v minulosti bola vykonaná kardiovaskulárna dopadová štúdia pioglitazónu. K existujúcej anti-diabetickej a kardiovaskulárnej liečbe sa v období 3,5 roka pridával pioglitazón alebo placebo. Táto štúdia preukázala zvýšený počet hlásení zlyhania srdca, toto zvýšenie však v tejto štúdii nevedlo k zvýšeniu mortality.

### Starší pacienti

Vzhľadom na riziká súvisiace s vekom (obzvlášť rakovina močového mechúra, fraktúry a zlyhanie srdca súvisiace s pioglitazónovou zložkou) sa u starších pacientov pred začatím liečby Incesyncom i počas nej musí zväziť pomer medzi prínosmi a rizikami liečby.

### Rakovina močového mechúra

Prípady rakoviny močového mechúra boli hlásené častejšie v metaanalýze kontrolovaných klinických štúdií s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %) ako v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % CI 1,11 - 6,31, P = 0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia lieku menšia než 1 rok v čase diagnózy rakoviny močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupinách s pioglitazónom a 2 prípady (0,02 %) v kontrolných skupinách. Epidemiologické štúdie tiež naznačovali malé zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, avšak nie vo všetkých štúdiách sa identifikovalo štatisticky významné zvýšenie rizika.

Pred začatím liečby Incesyncom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorým pracovným alebo chemoterapeutickým liekom, napr. cyklofosfamidom, alebo predošlá ožarovacia liečba v oblasti panvy). Pred začatím liečby treba vyšetriť akúkoľvek makroskopickú hematuriu.

Pri výskyte príznakov makroskopickej hematurie alebo iných príznakov počas liečby (napr. dyzúria alebo nutkanie na močenie) majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

### Monitorovanie funkcie pečene

Počas sledovania pioglitazónu po uvedení na trh boli hlásené zriedkavé prípady hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady dysfunkcie pečene vrátane zlyhania pečene. Z toho dôvodu sa u pacientov liečených Incresyncom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou Incresyncom u všetkých pacientov. Liečbu Incresyncom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy), alebo s akýmikoľvek inými známkami ochorenia pečene.

Po začatí liečby Incresyncom sa odporúča monitorovanie hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinického posúdenia. Ak počas liečby Incresyncom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3-násobok horného limitu normy, hladiny pečeňových enzýmov treba čo najskôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú > 3-násobok horného limitu normy, liečbu je nutné ukončiť. Ak sa u ktoréhokoľvek pacienta vyskytnú príznaky dysfunkcie pečene, medzi ktoré môže patriť nevyvetliteľná nevoľnosť, zvracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, musia sa skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať Incresync, rozhodne klinické zhodnotenie stavu po laboratórnych vyšetreniach. Ak sa u pacienta spozoruje žltacka, liek je nutné vysadiť.

### Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na nutnosť úpravy dávky alogliptínu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu, sa pred začatím liečby Incresyncom a potom v pravidelných intervaloch odporúča vhodné vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Incresync sa neodporúča pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu. O použití pioglitazónu a alogliptínu u dialyzovaných pacientov nie sú k dispozícii žiadne informácie, a preto sa kombinácia alogliptínu a pioglitazónu nesmie u takýchto pacientov používať (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s pioglitazónom sa pozorovalo zvýšenie telesnej hmotnosti spojené s dávkou, ktoré môže byť zapríčinené hromadením tuku a v niektorých prípadoch retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom zlyhania srdca, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť. Súčasťou liečby diabetu je kontrola diéty. Pacienti musia byť poučení, aby prísne dodržiavali diétu s kontrolovaným príjmom kalórií.

### Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozoroval mierny pokles strednej hodnoty hladiny hemoglobínu (4 % relatívny pokles) a hematokritu (4,1 % relatívny pokles) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívny pokles: hemoglobín 3 - 4 % a hematokrit 3,6 - 4,1 %) a do menšej miery so sulfonylureou a inzulínom (relatívny pokles: hemoglobín 1 - 2 % a hematokrit 1 - 3,2 %) v porovnaní s kontrolovanými štúdiami s pioglitazónom.

### Použitie s antihyperglykemikami a liekmi spôsobujúcimi hypoglykémia

Vzhľadom na zvýšené nebezpečenstvo hypoglykémie vyplývajúce z kombinácie s metformínom je potrebné zvážiť zníženie dávky metformínovej alebo pioglitazónovej zložky s cieľom znížiť riziko hypoglykémie v súvislosti s používaním takejto kombinácie (pozri časť 4.2).

## Klinicky neoverené kombinácie

Účinnosť a bezpečnosť Incresyncu ako trojkombinovanej liečby so sulfonylureou neboli stanovené, preto sa také použitie neodporúča.

Incresync sa nesmie používať v kombinácii s inzulínom, keďže bezpečnosť a účinnosť tejto kombinácie neboli stanovené.

## Poruchy oka

Počas sledovania boli v súvislosti s tiazolidíndiónmi, vrátane pioglitazónu zaznamenané hlásenia vzniku alebo zhoršenia diabetického makulárneho edému so zníženou ostrosťou videnia. U mnohých z týchto pacientov bol zaznamenaný súbežný periférny edém. Nie je zrejmé, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, ale predpisujúci lekári musia venovať zvýšenú pozornosť prípadnému vzniku makulárneho edému, ak pacienti užívajúci Incresync uvádzajú poruchy ostrosti videnia. V takýchto prípadoch treba zväziť oftalmologické vyšetrenie.

## Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií, angioedému a exfoliatívnych kožných chorôb vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému boli pozorované u inhibítorov DPP-4 a spontánne hlásené pre alogliptín po jeho uvedení na trh. Klinické štúdie alogliptínu uvádzajú nízku incidenciu anafylaktických reakcií.

## Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vyvolania akútnej pankreatitídy. Podľa súhrnnej analýzy údajov z 13 štúdií boli počty hlásenej incidencie pankreatitídy u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom 2, 1, 1 alebo 0 udalostí na 1 000 pacientorokov, v uvedenom poradí. V štúdií kardiovaskulárnych výsledkov boli počty hlásenej incidencie pankreatitídy u pacientov liečených alogliptínom alebo placebom 3 alebo 2 udalostí na 1 000 pacientorokov, v uvedenom poradí. Po uvedení na trh došlo k spontánnemu hláseniu nežiaducich reakcií akútnej pankreatitídy. Pacientov treba informovať o charakteristickom príznaku akútnej pankreatitídy, ktorým sú pretrvávajúce, intenzívne bolesti brucha, ktoré môžu vystreľovať do oblasti chrbta. V prípade podozrenia na pankreatitídu je nutné ukončiť podávanie Incresyncu. V prípade potvrdenia akútnej pankreatitídy sa podávanie Incresyncu nesmie obnoviť. U pacientov s pankreatitídou v minulosti je nutné postupovať opatrne.

## Iné

Zvýšený výskyt kostných fraktúr u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze nežiaducich reakcií z randomizovaných, kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Fraktúry boli pozorované u 2,6 % žien liečených pioglitazónom v porovnaní s 1,7 % žien liečených komparátorom. Zvýšenie početnosti výskytu fraktúr nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %).

Vypočítaná incidencia fraktúr bola 1,9 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika fraktúr u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je teda 0,8 fraktúr na 100 pacientorokov užívania.

V 3,5-ročnej štúdií kardiovaskulárneho rizika PROactive došlo k fraktúram u 44 z 870 pacientok liečených pioglitazónom (5,1 %; 1,0 fraktúr na 100 pacientorokov) v porovnaní s 23 z 905 pacientok

liečených komparátorom (2,5 %; 0,5 fraktúr na 100 pacientorokov). Zvýšenie početnosti výskytu fraktúr nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,7 %) oproti komparátoru (2,1 %).

V niektorých epidemiologických štúdiách sa zistilo podobne zvýšené riziko fraktúry u žien i mužov. Pri dlhodobej liečbe pacientov Incresyncom treba zvážiť riziko fraktúr (pozri časť 4.8).

V dôsledku prehĺbenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientok so syndrómom polycystických vaječníkov. U týchto pacientok môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si preto musia byť vedomé rizika tehotenstva. Ak si však želajú otehotnieť alebo ak dôjde k otehotneniu, liečbu Incresyncom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Incresync sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Treba starostlivo monitorovať hladinu glykémie. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tablety Incresyncu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie 25 mg alogliptínu raz denne a 45 mg pioglitazónu raz denne po dobu 12 dní nemalo u zdravých účastníkov žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu, pioglitazónu ani ich aktívnych metabolitov.

Špecifické farmakokinetické interakčné štúdie liečiv s Incresyncom neboli vykonané. Nasledujúca časť uvádza interakcie pozorované u jednotlivých zložiek Incresyncu (alogliptín/pioglitazón), ako sú uvedené v ich príslušných súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

##### Interakcie s pioglitazónom

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibítor cytochrómu P450 2C8) vedie k 3-násobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Nakoľko existuje možnosť zvýšenia výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom. Treba zvážiť dôkladné monitorovanie hladiny glykémie (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54-percentnému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súbežnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Treba zvážiť dôkladné monitorovanie hladiny glykémie (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti digoxínu, warfarínu, fenpropionu a metformínu. Nezdá sa, že súbežné podávanie pioglitazónu a sulfonylurey ovplyvňuje farmakokinetické vlastnosti sulfonylurey. V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálnou antikoncepciou, cyklosporínom, blokátormi kalciového kanála a inhibítormi HMGCoA reductázy.

##### Možné účinky iných liekov na alogliptín

Alogliptín sa primárne vylučuje nezmenený v moči a jeho metabolizmus enzýmovým systémom cytochrómu (CYP) P450 je zanedbateľný (pozri časť 5.2). Interakcie s inhibítormi CYP sa preto neočakávajú a neboli ani preukázané.



Výsledky klinických interakčných štúdií tiež nepreukázali klinicky významné účinky gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4), cyklosporínu (inhibitor P-glykoproteínu), voglibózy (inhibitor alfa-glukozidázy), digoxínu, metformínu, cimetidínu, pioglitazónu alebo atorvastatínu na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu.

#### Možné účinky alogliptínu na iné lieky

Štúdie *in vitro* ukazujú, že alogliptín neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP 450 pri koncentráciách dosiahnutých s odporúčanou dávkou 25 mg alogliptínu (pozri časť 5.2). Interakcie so substrátmi izoformami CYP 450 sa preto neočakávajú a neboli ani preukázané. V štúdiách *in vitro* nebol alogliptín potvrdený ani ako substrát, ani ako inhibitor kľúčových transportérov spojených s metabolizáciou liečiva v príslušnej obličke: organického aniónového transportéra-1, organického aniónového transportéra-3 ani organického kationového transportéra-2 (OCT2). Klinické údaje ďalej nepoukazujú na interakciu s inhibítormi ani substrátmi P-glykoproteínu.

Klinické štúdie alogliptínu nepotvrdili žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti kofeínu, (R)-warfarínu, pioglitazónu, glyburidu, tolbutamidu, (S)-warfarínu, dextrometorfánu, atorvastatínu, midazolamu, perorálnej antikoncepcie (noretisterónu a etinylestradiolu), digoxínu, fexofenadínu, metformínu ani cimetidínu, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o slabšej tendencii k vyvolaniu interakcií so substrátmi CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glykoproteínu a OCT2.

Alogliptín nemá u zdravých účastníkov pri súbežnom podaní s warfarínom žiadny účinok na protrombínový čas ani na medzinárodný normalizovaný pomer (INR).

#### Kombinácia alogliptínu s inými antidiabetikami

Výsledky štúdií alogliptínu s metformínom, pioglitazónom (tiazolidíndiónom), voglibózou (inhibitor alfa-glukozidázy) a glyburidom (sulfonylureou) nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Incresyncu počas gravidity. Štúdie kombinovanej liečby alogliptínom a pioglitazónom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (mierne zvýšenie rastovej retardácie plodu a viscerálnych zmien plodu, pozri časť 5.3). Incresync sa nesmie užívať počas gravidity.

#### Riziko spojené s alogliptínom

Nie sú k dispozícii údaje o použití alogliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

#### Riziko spojené s pioglitazónom

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje u ľudí na stanovenie bezpečnosti pioglitazónu počas gravidity. Štúdie pioglitazónu na zvieratách preukázali zjavnú reštrikciu rastu plodu. Túto reštrikciu je možné pripísať účinku pioglitazónu v znížení matkinej hyperinzulinémie a zvýšení inzulínovej rezistencie, ktorá sa vyskytuje počas gravidity, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov pre rast plodu. Významnosť tohto mechanizmu u ľudí nie je jasná.

#### Dojčenie

Neboli vykonané žiadne štúdie kombinácie liečiv Incresyncu na laktujúcich zvieratách. V štúdiách jednotlivých liečiv sa alogliptín ako aj pioglitazón vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa alogliptín a pioglitazón vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Incresyncom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Účinok Incresyncu na ľudskú fertilitu nebol študovaný. Štúdie alogliptínu na zvieratách nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). V štúdiách účinkov pioglitazónu na fertilitu zvierat nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Incresync nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí zaznamenajú poruchy videnia, si však musia pri riadení vozidiel alebo používaní strojov dávať pozor. Pacientov treba upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní Incresyncu v kombinácii s inými antidiabetickými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Akútna pankreatitída je závažnou nežiaducou reakciou a pripisuje sa alogliptínovej zložke Incresyncu (pozri časť 4.4). Reakcie z precitlivenosti, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, anafylaktické reakcie a angioedém sú závažné reakcie a pripisujú sa alogliptínovej zložke Incresyncu (pozri časť 4.4). Iné reakcie, ako sú infekcie horných dýchacích ciest, sinusitída, bolesť hlavy, hypoglykémia, nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti a edém, sa môžu vyskytovať často ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

Klinické štúdie vykonané na podporu účinnosti a bezpečnosti Incresyncu obsahovali súbežné podávanie alogliptínu a pioglitazónu ako samostatných tabliet. Výsledky bioekvivalenčných štúdií však preukázali, že filmom obalené tablety Incresyncu sú bioekvivalentné s príslušnými dávkami alogliptínu a pioglitazónu súbežne podávaných ako samostatné tablety.

Poskytnuté informácie pochádzajú celkovo od 3 504 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vrátane 1 908 pacientov liečených alogliptínom a pioglitazónom, ktorí sa zúčastnili 3. etapy 4 dvojito zaslepených, placebo alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdií. Tieto štúdie hodnotili účinky súbežne podávaného alogliptínu a pioglitazónu na kontrolu glykémie a ich bezpečnosť ako úvodnej kombinovanej liečby, ako dvojkombinovanej liečby pacientov pôvodne liečených samotným pioglitazónom (s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich) a ako prídavnej liečby k metformínu.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tieto nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

#### **Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducich reakcií		
	Alogliptín	Pioglitazón	Incresync
<b>Infekcie a nákazy</b>			
infekcie horných dýchacích ciest	časté	časté	časté
zápal nosohltana	časté		
sinusitída		menej časté	časté

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducich reakcií		
	Alogliptín	Pioglitazón	Incesync
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			
rakovina močového mechúra		menej časté	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
precitlivenosť	neznáme		
precitlivenosť a alergické reakcie		neznáme	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
hypoglykémia	časté		časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
bolesť hlavy	časté		časté
hypoestézia		časté	
insomnia		menej časté	
<b>Poruchy oka</b>			
poruchy videnia		časté	
makulárny edém		neznáme	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
bolesti brucha	časté		časté
gastroezofageálny reflux	časté		
hnačka	časté		
dyspepsia			časté
nevoľnosť			časté
akútna pankreatitída	neznáme		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
dysfunkcia pečene vrátane zlyhania pečene	neznáme		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
pruritus	časté		časté
Výsyp	časté		
exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu	neznáme		
multiformný erytém	neznáme		
angioedém	neznáme		
urtikária	neznáme		
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojového tkaniva</b>			
myalgia			časté
fraktúra kosti		časté	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
periférny edém			časté
zvýšená telesná hmotnosť			časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
zvýšená telesná hmotnosť		časté	
zvýšená hladina alanínaminotransferázy		neznáme	

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Postmarketingové spontánne hlásenia reakcií precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a urtikáriu.

Poruchy videnia boli hlásené väčšinou na začiatku liečby a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi vzhľadom na dočasnú zmenu v zaoblení a indexe lomu šošovky, ako sa pozorovalo aj v prípade iných hypoglykemík.

Edém bol hlásený u 6 - 9 % pacientov liečených pioglitazónom v kontrolovaných klinických štúdiách dlhšie ako jeden rok. Výskyt edémov bol 2 - 5 % v porovnávacích skupinách (sulfonylurea, metformín). Väčšinou boli hlásené mierne až stredne ťažké edémy, ktoré si zvyčajne nevyžadovali ukončenie liečby.

Bola vykonaná súhrnná analýza fraktúr kostí hlásených ako nežiaduca reakcia v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka. Bol pozorovaný zvýšený výskyt fraktúr u žien užívajúcich pioglitazón (2,6 %) v porovnaní s komparátorom (1,7 %). Zvýšenie početnosti výskytu fraktúr nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %). V 3,5-ročnej štúdii PROactive došlo k fraktúram u 44 z 870 pacientok liečených pioglitazónom (5,1 %) v porovnaní s 23 z 905 pacientok liečených komparátorom (2,5 %). Zvýšenie početnosti výskytu fraktúr nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,7 %) oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení lieku na trh boli hlásené zlomeniny kosti u mužov aj u žien (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných štúdiách s aktívnym komparátorom bolo priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti v prípade liečby samotným pioglitazónom 2 - 3 kg počas jedného roka. To je podobné hláseniam z porovnávacej skupiny so sulfonylureou ako aktívnym komparátorom. V kombinačných štúdiách pioglitazónu pridaného k metformínu bolo priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti 1,5 kg a pri jeho pridaní k sulfonylurey 2,8 kg počas jedného roka. V skupinách s komparátorom pridanie sulfonylurey k metformínu viedlo k priemernému zvýšeniu telesnej hmotnosti o 1,3 kg a pridanie metformínu k sulfonylurey viedlo k priemernému úbytku telesnej hmotnosti o 1,0 kg.

V klinických štúdiách s pioglitazónom bol výskyt zvýšených hladín ALT trikrát vyšší ako horný limit normálnej hodnoty a bol rovnaký ako v skupine s placebom, ale nižší ako sa pozorovalo v porovnávacích skupinách s metformínom alebo so sulfonylureou. Priemerné hladiny pečenej enzýmov poklesli s liečbou pioglitazónom. Po uvedení na trh sa vyskytli zriedkavé prípady zvýšených hladín pečenej enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli hlásené aj úmrtia, no kauzálny súvis nebol stanovený.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania Incresyncom.

### Alogliptín

Najvyššie dávky alogliptínu podané počas klinických štúdií boli jednorazové dávky 800 mg zdravým účastníkom a 400 mg raz denne počas 14 dní pacientom s ochorením diabetes mellitus 2. typu (čo je ekvivalentné 32-násobku a 16-násobku odporúčanej dennej dávky 25 mg alogliptínu, v uvedenom poradí).

### Pioglitazón

V klinických štúdiách užívali pacienti vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

V kombinácii so sulfonylureami alebo inzulínom môže dôjsť k hypoglykémii.

## Postup pri predávkovaní

V prípade predávkovania je nutné vykonať vhodné podporné opatrenia v súlade s klinickým stavom pacienta.

Hemodialýzou je možné odstrániť minimálne množstvá alogliptínu (počas 3-hodinovej hemodialýzy bolo odstránených približne 7 % tejto látky). Preto má hemodialýza pri predávkovaní len malý klinický prínos. Možnosť odstránenia alogliptínu peritoneálnou dialýzou nie je známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá používané pri liečbe diabetu; kombinácie perorálnych liečiv znižujúcich hladinu glukózy v krvi.

ATC kód: A10BD09.

### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Incesync kombinuje dva antihyperglykemické lieky so vzájomne sa dopĺňajúcimi rozdielnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu: alogliptín, inhibítor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), a pioglitazón, člen tiazolidíndiónovej skupiny. Štúdie modelov diabetu u zvierat ukázali, že súbežná liečba alogliptínom a pioglitazónom priniesla prídavné ako aj synergické zlepšenia glykemickej kontroly, zvýšený obsah inzulínu v pankrease a normalizovanú distribúciu betabunkami pankreasu.

#### Alogliptín

Alogliptín je potentný a vysoko selektívny inhibítor DPP-4, > 10 000-krát selektívnejší pre DPP-4 ako ostatné súvisiace enzýmy vrátane DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavný enzým vyvolávaný počas rapidnej degradácie inkretínových hormónov, glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a GIP (glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid), ktoré sú uvoľňované črevami a ich hladiny stúpajú v rámci odozvy na jedlo. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu inzulínu a sekréciu od pankreatických beta buniek, zatiaľ čo GLP-1 tiež inhibuje sekréciu glukagónu a tvorbu glukózy v pečeni. Alogliptín preto zlepšuje glykemickú kontrolu pomocou glukózo-dependentného mechanizmu, nakoľko zlepšuje uvoľňovanie inzulínu a pri zvýšených hladinách glukózy bráni zvyšovaniu hladín glukagónu.

#### Pioglitazón

Účinky pioglitazónu môžu byť sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

U pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatickej koncentrácie inzulínu nalačno aj po jedle.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu betabuniek a rovnako zvyšuje citlivosť na inzulín. Dvojročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických štúdiách pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s prvou návštevou.

Účinnok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verzus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdií trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným zvýšením telesnej hmotnosti. Podiel

viscerálneho tuku sa významne znížil, kým podiel extraabdominálneho tuku sa zvýšil. Podobné zmeny distribúcie telesného tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením citlivosti na inzulín. Vo väčšine klinických štúdií sa pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín, a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu v porovnaní s placebom spolu s nízkym, avšak klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu.

Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických štúdiách trvajúcich až dva roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvýšil hladinu LDL cholesterolu, kým u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdii pioglitazón znižoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

### Klinická účinnosť

Klinické štúdie vykonané na podporu účinnosti Incresyncu obsahovali súbežné podávanie alogliptínu a pioglitazónu ako samostatných tabliet. Výsledky bioekvivalenčných štúdií však preukázali, že filmom obalené tablety Incresyncu sú bioekvivalentné s príslušnými dávkami alogliptínu a pioglitazónu súbežne podávaných ako samostatné tablety.

Skúmalo sa súbežné podávanie alogliptínu a pioglitazónu ako dvojkombinovanej liečby pacientov pôvodne liečených samotným pioglitazónom (s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich) a ako prídavnej liečby k metformínu.

Podanie 25 mg alogliptínu pacientom s ochorením diabetes mellitus 2. typu vyvolalo vrcholovú inhibíciu DPP-4 do 1 až 2 hodín a presiahlo 93 % po jednorazovej dávke 25 mg ako aj po 14 dňoch podávania raz denne. Inhibícia DPP-4 zostala nad úrovňou 81 % 24 hodín po 14 dňoch podávania. Keď sa vypočítal priemer postprandiálnych koncentrácií glukózy 4 hodiny po raňajkách, obede a večeri, výsledkom 14-dňovej liečby 25 mg alogliptínu bolo stredné, placebom kontrolované zníženie oproti prvej návšteve o -35,2 mg/dl.

Alogliptín v samostatnej dávke 25 mg ako aj v kombinácii s 30 mg pioglitazónu preukazoval významné zníženia postprandiálnej hladiny glukózy a postprandiálneho glukagónu, zatiaľ čo významne zvyšoval postprandiálne hladiny aktívneho GLP1 pri návšteve v týždni 16 v porovnaní s placebom ( $p < 0,05$ ). Okrem toho vyvolal alogliptín v samostatnej dávke 25 mg ako aj v kombinácii s 30 mg pioglitazónu štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) zníženia celkových triglyceridov pri návšteve v týždni 16 namerané podľa postprandiálnej prírastkovej zmeny  $AUC_{(0-8)}$  z prvej návštevy v porovnaní s placebom.

Celkovo 3 504 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vrátane 1 908 pacientov liečených alogliptínom a pioglitazónom sa zúčastnilo 3. etapy 4 dvojito zaslepených, placebom alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdií vykonaných za účelom hodnotenia účinkov súbežného podávania alogliptínu a pioglitazónu na kontrolu glykémie a ich bezpečnosť. V týchto štúdiách bolo 312 pacientov liečených alogliptínom/pioglitazónom vo veku  $\geq 65$  rokov. Tieto štúdie zahŕňali 1 269 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a 161 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek liečených alogliptínom/pioglitazónom.

Celkovo povedané, odporúčaná denná dávka 25 mg alogliptínu v kombinácii s pioglitazónom zlepšila kontrolu glykémie. Toto sa potvrdilo klinicky a štatisticky významnými zníženiami hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA1c) a hladiny plazmatickej glukózy nalačno v porovnaní s kontrolou od prvej až po poslednú návštevu štúdie. Zníženia hladiny HbA1c boli podobné medzi rôznymi podskupinami vrátane poruchy funkcie obličiek, veku, pohlavia a indexu telesnej hmotnosti, zatiaľ čo rozdiely medzi rasami (napr. belosi a nebelosi) boli malé. Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s kontrolou boli tiež pozorované bez ohľadu na úvodný základný liek. Vyššia hladina

HbA1c pri prvej návšteve bola spojená s výraznejším znížením hladiny HbA1c. Účinky alogliptínu na telesnú hmotnosť a lipidy boli vo všeobecnosti neutrálne.

#### Alogliptín ako prídavná liečba k pioglitazónu

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe pioglitazónom (stredná hodnota dávky = 35,0 mg, s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s placebom boli tiež pozorované u 25 mg alogliptínu bez ohľadu na to, či pacienti súbežne užívali metformín alebo sulfonylureu. Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (49,2 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c  $\leq 7,0$  % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (34,0 %) v týždni 26 ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptín ako prídavná liečba k pioglitazónu s metformínom

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe 30 mg pioglitazónu v kombinácii s metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 867,9 mg) boli zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c pri návšteve v týždni 52, ktoré boli neinferiérne, ako aj štatisticky superiérne, zlepšeniam vyvolaným liečbou 45 mg pioglitazónu v kombinácii s metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 847,6 mg, Tabuľka 3). Významné zníženia hladiny HbA1c pozorované u 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu boli stabilné počas celého obdobia liečby v trvaní 52 týždňov v porovnaní so 45 mg pioglitazónu a metformínu ( $p < 0,001$  vo všetkých časových bodoch). Okrem toho bola stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 52 pre 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu významne väčšia ako zmena pri liečbe 45 mg pioglitazónu a metformínu ( $p < 0,001$ ). Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu (33,2 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c  $\leq 7,0$  % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi 45 mg pioglitazónu a metformínu (21,3 %) v týždni 52 ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabuľka 2: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v týždni 26 V placebom kontrolovanej štúdií (FAS, LOCF)</b>			
<b>Štúdia</b>	<b>Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))</b>	<b>Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)<sup>†</sup> (štandardná chyba priemeru (SE))</b>	<b>Placebom korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)<sup>†</sup> (2-stranný 95% interval spoľahlivosti (CI))</b>
<i>Placebom kontrolované štúdie prídavnej kombinovanej liečby</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne s pioglitazónom ± metformín alebo sulfonylureou (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = úplná populácia pacientov randomizovaných do liečby, ktorí prijali aspoň jednu dávku skúšaného lieku (full analysis set) LOCF = použitie poslednej pozorovanej hodnoty na mieste chýbajúcej (last observation carried forward) <sup>†</sup> Metóda najmenších štvorcov prispôbena na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve * $p < 0.001$ porovnané s placebom kontrolovanou liečbou alebo kombinovanou liečbou + placebo			

<b>Tabuľka 3: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v aktívne kontrolovanej štúdií (PPS, LOCF)</b>			
<b>Štúdia</b>	<b>Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))</b>	<b>Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)<sup>†</sup> (štandardná chyba priemeru (SE))</b>	<b>Liečbou korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)<sup>†</sup> (1-stranný interval spoľahlivosti (CI))</b>
<i>Štúdie prídavnej kombinovanej liečby</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne s pioglitazónom + metformín v porovnaní s titrovaným pioglitazónom + metformín			
Zmena v týždni 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nekonečno, -0,35)
Zmena v týždni 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nekonečno, -0,28)
PPS = podskupina populácie pacientov spĺňajúcich kritériá protokolu (per protocol set) LOCF = použitie poslednej pozorovanej hodnoty na mieste chýbajúcej (last observation carried forward) * Štatisticky preukázaná neinferiorita a superiorita <sup>†</sup> Metóda najmenších štvorcov prispôbená na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve			

#### Pacienti s poruchami funkcie obličiek

Incesync sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.2).

#### Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Po kontrole účinnosti a bezpečnosti odporúčaných dávok alogliptínu a pioglitazónu u podskupiny pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu a vo veku ≥ 65 rokov sa zistila ich konzistentnosť s profilom získaným u pacientov vo veku < 65 rokov.

#### Klinická bezpečnosť

##### Kardiovaskulárna bezpečnosť

V súhrnnej analýze údajov z 13 štúdií boli celkové incidencie kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody porovnateľné u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom.

Okrem toho sa uskutočnila prospektívna randomizovaná štúdia kardiovaskulárnych výsledkov zameraná na bezpečnosť s 5 380 pacientmi s vysokým základným kardiovaskulárnym rizikom, ktorej cieľom bolo preskúmať účinok alogliptínu v porovnaní s placebom (po pridaní k štandardnej starostlivosti) na významné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti (MACE) vrátane času do prvého výskytu akejkoľvek udalosti patriacej do skupiny zloženej z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody u pacientov s nedávnou (15 až 90 dní) akútnou koronárnou udalosťou. Pri prvej návšteve mali pacienti stredný vek 61 rokov, stredné trvanie diabetu 9,2 roka a strednú hladinu HbA1c 8,0 %.

V štúdií sa preukázalo, že alogliptín nezvýšil riziko udalostí MACE v porovnaní s placebom [pomer rizika: 0,96; 1-stranný 99 % interval spoľahlivosti: 0 - 1,16]. V skupine s alogliptínom sa udalosť MACE vyskytla u 11,3 % pacientov v porovnaní s 11,8 % pacientov v skupine s placebom.



<b>Tabuľka 4. Udalosti MACE hlásené v štúdiu kardiovaskulárnych výsledkov</b>		
	<b>Počet pacientov (%)</b>	
	<b>Alogliptín 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 2 701	N = 2 679
<b>Primárny zložený koncový bod [prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaskulárna smrť*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nefatálny infarkt myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatálna mozgová príhoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Celkovo zomrelo (všetky príčiny) 153 pacientov (5,7 %) v skupine s alogliptínom a 173 pacientov (6,5 %) v skupine s placebom.		

U 703 pacientov sa vyskytla udalosť zo sekundárnej zloženej skupiny koncových bodov MACE (prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a naliehavej revaskularizácie v dôsledku nestabilnej angíny). V skupine liečenej alogliptínom sa udalosť zo sekundárnej zloženej skupiny koncových bodov MACE vyskytla u 12,7 % (344) pacientov v porovnaní s 13,4 % (359) pacientov v skupine s placebom [pomer rizika = 0,95; 1-stranný 99 % interval spoľahlivosti: 0 - 1,14].

V kontrolovaných klinických štúdiách bola pri liečbe pioglitazónom incidencia hlásení zlyhania srdca rovnaká ako v liečebnej skupine s placebom, metformínom a sulfonyleureou, ale zvýšila sa, keď bol pioglitazón použitý v kombinovanej liečbe s inzulínom. V dopadovej štúdiu u pacientov so závažným makrovaskulárnym ochorením v minulosti bola incidencia závažného zlyhania srdca o 1,6 % vyššia u pioglitazónu ako u placeba, keď bol pioglitazón pridaný k liečbe, ktorá zahŕňala inzulín. Neviedlo to však k zvýšeniu mortality v tejto štúdiu. Po uvedení pioglitazónu na trh boli hlásené zriedkavé prípady zlyhania srdca, ktoré však boli častejšie, keď sa pioglitazón používal v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so zlyhaním srdca v anamnéze.

V štúdiu PROactive, kardiovaskulárnej dopadovej štúdiu, bolo 5 238 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu a závažným makrovaskulárnym ochorením v minulosti po dobu 3,5 rokov randomizovaných na pioglitazón alebo placebo ako prídavok k existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe. Populácia v štúdiu mala priemerný vek 62 rokov, priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne jedna tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonyleureou. Pre spôsobilosť museli mať pacienti v anamnéze aspoň jeden z nasledujúcich zdravotných problémov: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánný srdcový zákrok alebo štep bypassu koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, ochorenie koronárnej artérie alebo periférna arteriálna obštrukčná choroba. Takmer polovica pacientov mala nedávny infarkt myokardu a zhruba 20 % malo predtým mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie mala aspoň dve vstupné kritériá kardiovaskulárnej anamnézy. Takmer všetky subjekty (95 %) užívali kardiovaskulárne lieky (betablokátoary, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonisty angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, aspirín, statíny, fibráty).

I keď štúdia nespĺnila svoj primárny ukazovateľ, ktorým bolo kompozitum mortality zo všetkých príčin, teda nefatálnych prípadov infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, ťažkej amputácie dolnej končatiny, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie dolnej končatiny, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy týkajúce sa používania pioglitazónu. Zvýšili sa však incidencie edémov, zvýšenia telesnej hmotnosti a zlyhania srdca. Zvýšenie mortality z dôvodu zlyhania srdca nebolo pozorované.

### Hypoglykémia

V súhrnnej analýze údajov z 12 štúdií bola celková incidencia akejkoľvek epizódy hypoglykémie nižšia u pacientov liečených 25 mg alogliptínu ako u pacientov liečených 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a resp. 6,2 %). Väčšina týchto epizód mala miernu až stredne ťažkú intenzitu. Celková incidencia epizód ťažkej hypoglykémie bola porovnateľná u pacientov liečených 25 mg alogliptínu alebo 12,5 mg alogliptínu a nižšia ako incidencia u pacientov liečených aktívnou kontrolou alebo placebom (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a resp. 0,4 %). V prospektívnej randomizovanej kontrolovanej štúdií kardiovaskulárnych výsledkov skúšajúci uviedol, že incidencia udalostí hypoglykémie bola u pacientov užívajúcich placebo (6,5 %) a pacientov užívajúcich alogliptín (6,7 %) ako doplnok štandardnej starostlivosti podobná.

Klinická štúdia alogliptínu ako prídavnej liečby k pioglitazónu preukázala, že v porovnaní s placebom nedošlo k žiadnemu klinicky významnému zvýšeniu frekvencie hypoglykémie. Incidencia hypoglykémie sa zvýšila, ak sa alogliptín užíval v kombinovanej liečbe tromi liekmi, s pioglitazónom a metformínom (v porovnaní s aktívnou kontrolou). Táto skutočnosť sa tiež pozorovala u iných inhibítorov DPP-4.

Pacienti ( $\geq 65$  rokov) s ochorením diabetes mellitus 2. typu sa považujú za náchylnejších na epizódy hypoglykémie ako pacienti vo veku  $< 65$  rokov. V súhrnnej analýze údajov z 12 štúdií bola celková incidencia akejkoľvek hypoglykémie podobná u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov liečených 25 mg alogliptínu (3,8 %) ako incidencia u pacientov vo veku  $< 65$  rokov (3,6 %).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Incresync vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie v liečbe ochorenia diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Výsledky bioekvivalenčných štúdií na zdravých účastníkoch preukázali, že filmom obalené tablety Incresyncu sú bioekvivalentné s príslušnými dávkami alogliptínu a pioglitazónu súbežne podávaných ako samostatné tablety.

Súbežné podávanie 25 mg alogliptínu raz denne a 45 mg pioglitazónu raz denne po dobu 12 dní nemalo u zdravých účastníkov žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu, pioglitazónu ani ich aktívnych metabolitov.

Podávanie Incresyncu s jedlom nevedlo k zmene v celkovej expozícii alogliptínu alebo pioglitazónu. Incresync sa preto môže podávať s jedlom i bez jedla.

Nasledujúca časť uvádza farmakokinetické vlastnosti jednotlivých zložiek lieku Incresync (alogliptín/pioglitazón), ako sú uvedené v ich príslušných súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

### Alogliptín

Farmakokinetické vlastnosti alogliptínu sú preukázateľne podobné u zdravých účastníkov, ako aj u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu.

### Absorpcia

Absolútna biodostupnosť alogliptínu je približne 100 %.

Podanie s jedlom s vysokým obsahom tuku nespôsobilo v celkovej a vrcholovej expozícii alogliptínu žiadne zmeny. Alogliptín sa preto môže podávať s jedlom i bez jedla.

Po podaní jednorazových perorálnych dávok až do 800 mg u zdravých účastníkov sa alogliptín rýchlo absorboval s výskytom vrcholových plazmatických koncentrácií 1 až 2 hodiny (stredná hodnota  $T_{max}$ ) po užití.

U zdravých účastníkov ani u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu nebola pozorovaná žiadna klinicky významná akumulácia po viacnásobnom podaní lieku.

Celková a vrcholová expozícia alogliptínu sa primerane zvyšovala naprieč jednorazovými dávkami 6,25 mg až do 100 mg alogliptínu (pokrývajúcimi rozsah terapeutických dávok). Koeficient interindividuálnej variability hodnôt AUC pre alogliptín bol nízky (17 %).

#### Distribúcia

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 12,5 mg alogliptínu zdravým účastníkom bol distribučný objem počas terminálnej fázy 417 l, čo indikuje dobrú distribúciu liečiva do tkanív.

Väzba alogliptínu na plazmatické bielkoviny je 20 - 30 %.

#### Biotransformácia

Alogliptín nepodlieha rozsiahlemu metabolizmu – 60 - 70 % dávky sa vylúči močom ako nezmenené liečivo.

Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}C$ ] alogliptínu boli zistené dva vedľajšie metabolity – N-demetylovaný alogliptín, M-I (< 1 % pôvodnej látky) a N-acetylovaný alogliptín, M-II (< 6 % pôvodnej látky). M-I je aktívny metabolit a vysoko selektívny inhibítor DPP-4 podobný alogliptínu. M-II nevykazuje žiadnu inhibičnú aktivitu voči DPP-4 ani enzýmom súvisiacim s DPP. *In vitro* údaje indikujú, že CYP2D6 a CYP3A4 prispievajú k limitovanému metabolizmu alogliptínu.

*In vitro* štúdie dokazujú, že alogliptín pri koncentráciách dosiahnutých s odporúčanou dávkou 25 mg alogliptínu neindukuje CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 a neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Štúdie *in vitro* dokázali, že alogliptín mierne indukuje CYP3A4, avšak v štúdiách *in vivo* sa jeho indukovanie CYP3A4 nedokázalo.

V štúdiách *in vitro* sa alogliptín nepreukázal ako inhibítor týchto obličkových transportérov; OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptín existuje prevažne ako (R)-enantiomér (> 99 %) a podlieha slabej alebo žiadnej chirálnej konverzii *in vivo* na (S)-enantiomér. (S)-enantiomér nie je v terapeutických dávkach detekovateľný.

#### Eliminácia

Alogliptín bol eliminovaný so strednou hodnotou polčasu rozpadu ( $T_{1/2}$ ) približne 21 hodín.

Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}C$ ] alogliptínu bolo 76 % celkovej rádioaktivity eliminovaných v moči a 13 % bolo zistených v stolici.

Priemerný renálny klírens alogliptínu (170 ml/min.) bol väčší ako priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (pribl. 120 ml/min.), čo naznačuje určitú aktívnu renálnu exkréciu.

#### Linearita

Celková expozícia ( $AUC_{(0-inf)}$ ) alogliptínu po podaní jednorazovej dávky bola podobná expozícii počas intervalu jednej dávky ( $AUC_{(0-24)}$ ) po 6 dňoch dávkovania raz denne. Toto nenaznačuje časovú závislosť v kinetike alogliptínu po viacnásobnom podaní.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchami funkcie obličiek*

Jednorazová dávka 50 mg alogliptínu bola podaná 4 skupinám pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek (CrCl pomocou Cockcrofta a Gaultovho vzorca):

mierna ( $\text{CrCl} = > 50 \text{ až } \leq 80 \text{ ml/min.}$ ), stredne ťažká ( $\text{CrCl} = \geq 30 \text{ až } \leq 50 \text{ ml/min.}$ ), závažná ( $\text{CrCl} = < 30 \text{ ml/min.}$ ) a ochorenie obličiek v terminálnom štádiu na hemodialýze.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek bolo pozorované približne 1,7-násobné zvýšenie AUC pre alogliptín. Nakoľko však distribúcia hodnôt AUC pre alogliptín bola u týchto pacientov v rámci rovnakého rozsahu ako u kontrolných účastníkov, úprava dávky alogliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je nevyhnutná (pozri časť 4.2).

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu na hemodialýze bolo pozorované 2-násobné a 4-násobné zvýšenie systémovej expozície alogliptínu, v uvedenom poradí. (Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu podstúpili hemodialýzu okamžite po dávkovaní alogliptínu. Na základe stredných hodnôt koncentrácií dialyzátu bolo počas 3-hodinovej hemodialýzy odstránených približne 7 % liečiva.) Preto sa za účelom zachovania systémovej expozície alogliptínu, ktoré sú podobné ako expozície pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek, odporúčajú nižšie dávky alogliptínu pre pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu (pozri vyššie uvedené a časť 4.2).

#### *Pacienti s poruchami funkcie pečene*

Celková expozícia alogliptínu bola u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene približne o 10 % nižšia a vrcholová expozícia bola približne o 8 % nižšia ako u kontrolných účastníkov. Magnitúda týchto redukcí sa nepovažovala za klinicky významnú. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 9) preto nie je nutná úprava dávky alogliptínu. Použitie alogliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $> 9$ ) nebolo klinicky overené.

#### *Vek, pohlavie, etnicita, telesná hmotnosť*

Vek (65 - 81 rokov), pohlavie, etnicita (belosi, černosi a aziati) a telesná hmotnosť nemali na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu žiadny klinicky významný účinok. Úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické vlastnosti alogliptínu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

### Pioglitazón

#### Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom vrcholové koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v sére sa zvyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. Pri dávkach 2 - 60 mg sa zistilo primerané zvyšovanie koncentrácie liečiva v sére. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4 - 7 dňoch dávkovania. Opakované dávkovanie nevedie k akumulácii látky ani jej metabolitov. Absorpcia nie je ovplyvnená príjmom potravy. Absolútna biodostupnosť je vyššia ako 80 %.

#### Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem u ľudí je 19 l.

Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny ( $> 99 \%$ ).

#### Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín. K tomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómu P450 2C8, hoci v menšej miere sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov pioglitazónu sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Keď vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú na účinnosť rovnaký vplyv. Na tomto základe je príspevok metabolitu M-IV k účinnosti približne 3-násobný v porovnaní s pioglitazónom, kým relatívna účinnosť metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval akýkoľvek podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nepreukázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti digoxínu, warfarínu, fenpropionu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu koncentrácie pioglitazónu v sére (pozri časť 4.5).

#### Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní izotopom značeného pioglitazónu zachytila vyššia úroveň rádioaktivity v stolici (55 %) a nižšia úroveň v moči (45 %). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je stredná hodnota polčasu eliminácie nezmeneného pioglitazónu 5 - 6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16 - 23 hodín.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchami funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov v sére nižšie ako u účastníkov s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klírensu pôvodnej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu (pozri časť 4.2).

##### *Pacienti s poruchami funkcie pečene*

Celková koncentrácia pioglitazónu v sére sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z tohto dôvodu je vlastný klírens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ rokov)*

U 65-ročných a starších pacientov sú farmakokinetické vlastnosti v rovnovážnom stave podobné ako u mladých účastníkov (pozri časť 4.2).

##### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické vlastnosti pioglitazónu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

#### Incesync

##### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchami funkcie obličiek*

U pacientov so stredne ťažkou poruchou obličiek treba Incesync v dávke 12,5 mg/30 mg alebo 12,5 mg/45 mg podávať raz denne. Incesync sa neodporúča pacientom s vážnou poruchou funkcie obličiek alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek úprava dávky Incesyncu nie je potrebná (pozri časť 4.2).

##### *Pacienti s poruchami funkcie pečene*

Incesync sa z dôvodu svojej pioglitazónovej zložky nesmie používať u pacientov s poruchami funkcie pečene (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vykonal sa štúdie kombinácie liečiv v Incesyncu na zvieratách v trvaní až do 13 týždňov.

Súbežná liečba alogliptínom a pioglitazónom nevyvolala žiadne nové poškodenia ani nezhoršila akékoľvek zistenia súvisiace s pioglitazónom. Neboli pozorované žiadne účinky na toxikokinetiku ani jedného z liečiv.

Kombinovaná liečba alogliptínom a pioglitazónom u gravidných potkanov nepatrne zvýšila účinky na rastovú retardáciu a viscerálne zmeny plodu súvisiace s pioglitazónom, ale neindukovala embryofetálnu mortalitu ani teratogenicitu.

Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných samostatne s alogliptínom alebo pioglitazónom.

### Alogliptín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NOAEL) v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov v trvaní až do 26 a 39 týždňov, v uvedenom poradí, preukázala rozpätia expozície, ktoré boli približne 147-násobkom a 227-násobkom, v uvedenom poradí, expozície u ľudí pri odporúčanej dennej dávke 25 mg alogliptínu.

Alogliptín nebol genotoxický v štandardnom rade *in vitro* a *in vivo* štúdií genotoxicity.

Alogliptín nebol karcinogénny v 2-ročných štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach. V močovom mechúre potkaních samcov bola pozorovaná minimálna až slabá jednoduchá hyperplázia prechodného epitelu, a to pri najnižšej použitej dávke (27-krát presahujúcej expozíciu u ľudí) bez vyvinutia jasnej NOEL (úroveň bez pozorovaného účinku).

Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky alogliptínu na fertilitu, reprodukčnú schopnosť ani raný embryonálny vývoj u potkanov až do systémovej expozície vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke. Hoci nedošlo k žiadnym negatívnym vplyvom na fertilitu, bolo pozorované nepatrné štatistické zvýšenie v počte abnormálnej spermy u samcov pri expozícii vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke.

U potkanov sa zaznamenal prestup alogliptínu placentou.

Alogliptín nebol teratogénny u potkanov ani králikov so systémovej expozíciou pri hladinách NOAEL vysoko presahujúcou expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke. Vyššie dávky alogliptínu neboli teratogénne, ale spôsobovali toxicitu u matky a boli spojené s oneskorenou a/alebo nedostatočnou osifikáciou kostí a zníženou telesnou hmotnosťou plodu.

V štúdiách prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov expozície vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke nepoškodili vyvíjajúce sa embryo ani negatívne neovplyvnili rast a vývoj potomstva. Vyššie dávky alogliptínu znižovali telesnú hmotnosť potomstva a vyvolali určité vývojové zmeny považované za sekundárne oproti nízkej telesnej hmotnosti.

Štúdie na laktujúcich potkanoch naznačujú, že alogliptín sa vylučuje do mlieka.

Po opakovanom podávaní v trvaní 4 a 8 týždňov sa u mladých potkanov nepozorovali žiadne účinky súvisiace s alogliptínom.

### Pioglitazón

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom dávkovaní myšiam, potkanom, psom a opiciam konzistentne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, anémiou a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukladanie a infiltrácia tukov. Tieto zistenia boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách  $\leq$  4-násobku klinickej expozície. Štúdie pioglitazónu na zvieratách preukázali zjavnú reštrikciu rastu plodu. Túto reštrikciu je možné pripísať účinku pioglitazónu v znížení matkinej hyperinzulinémie a zvýšení inzulínovej rezistencie, ktorá sa vyskytuje počas gravidity, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov pre rast plodu.

V komplexnom rade *in vitro* aj *in vivo* analýz genotoxicity sa nepotvrtil genotoxický potenciál pioglitazónu. U potkanov liečených pioglitazónom v trvaní až 2 roky sa pozorovala zvýšená incidencia hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov výstelky močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako fyziologický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. Štúdia v trvaní 24 mesiacov zameraná na mechanizmus účinku u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vedie k zvýšenej incidencii hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila incidenciu nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršila hyperplastickú odpoveď, ale nebola považovaná za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc liečených pioglitazónom v dĺžke až do 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy viedla liečba ďalšími dvomi tiazolidíndiónmi k zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto zistenia nie je známy.

#### Hodnotenie environmentálneho rizika

Klinické používanie pioglitazónu nepredpokladá žiadne negatívne vplyvy na životné prostredie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Manitol  
Mikrokryštalická celulóza  
Hydroxypropylcelulóza  
Kroskarmelóza, sodná soľ  
Stearan horečnatý  
Laktóza, monohydrát

#### Filmový obal

<b>Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety</b>	<b>Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety</b>	<b>Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety</b>	<b>Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety</b>
Hypromelóza	Hypromelóza	Hypromelóza	Hypromelóza
Mastenec	Mastenec	Mastenec	Mastenec
Oxid titaničitý (E171)	Oxid titaničitý (E171)	Oxid titaničitý (E171)	Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000
Oxid železitý červený (E172)	Oxid železitý červený (E172)	Oxid železitý červený (E172)	Oxid železitý červený (E172)
Oxid železitý žltý (E172)		Oxid železitý žltý (E172)	

## Potlač

<b>Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety</b>	<b>Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety</b>	<b>Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety</b>	<b>Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety</b>
Šelak	Šelak	Šelak	Šelak
Oxid železitý červený (E172)	Oxid železitý červený (E172)	Oxid železitý čierny (E172)	Oxid železitý čierny (E172)
Vosk karnaubský	Vosk karnaubský		
Glycerol monooleát	Glycerol monooleát		

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nylonové/hliníkové/polyvinylchloridové (PVC) blistrové balenia s pretláčacou hliníkovou fóliou. Veľkosti balenia: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/13/842/001-036

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. september 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie:



## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Ireland

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne vzdelávací balíček cielený pre všetkých lekárov, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/podávať alogliptín/pioglitazónom. Pred distribúciou príručky pre lekárov predpisujúcich príslušný liek v jednotlivých členských štátoch musí držiteľ rozhodnutia o registrácii nechať odsúhlasiť príslušnému vnútroštátnemu orgánu obsah a formu vzdelávacieho materiálu spolu s komunikačným plánom.

Tento vzdelávací balíček je zameraný na zvýšenie povedomia o dôležitých identifikovaných rizikách rakoviny močového mechúra a zlyhania srdca a na celkové odporúčania na optimalizáciu prínosu vzhľadom na riziká liečby na úrovni pacienta.

Vzdelávací balíček pre lekára musí obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku pre lekárov predpisujúcich príslušný liek.

Príručka pre lekárov predpisujúcich príslušný liek sa musí zameriavať hlavne na:

- kritériá výberu pacientov vrátane toho, že pioglitazón by sa nemal používať ako liek prvej voľby, a zdôrazniť potrebu pravidelného hodnotenia prínosu liečby;
- riziko rakoviny močového mechúra a odporúčanie na minimalizáciu daného rizika;
- riziko zlyhania srdca a odporúčanie na minimalizáciu daného rizika;
- opatnosť pri užívaní lieku staršími pacientmi vzhľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a zlyhania srdca).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety

alogliptín/pioglitazón

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg alogliptínu (ako benzoát) a 30 mg pioglitazónu (ako hydrochlorid).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Incesync 25 mg/30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.



**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Incesync 25 mg/30 mg tablety

alogliptín/pioglitazón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety

alogliptín/pioglitazón

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg alogliptínu (ako benzoát) a 45 mg pioglitazónu (ako hydrochlorid).

#### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Incesync 25 mg/45 mg tablety

alogliptín/pioglitazón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety

alogliptín/pioglitazón

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 30 mg pioglitazónu (ako hydrochlorid).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.



**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Incesync 12,5 mg/30 mg tablety

alogliptín/pioglitazón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety

alogliptín/pioglitazón

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 45 mg pioglitazónu (ako hydrochlorid).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Incesync 12,5 mg/45 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Incesync 12,5 mg/45 mg tablety

alogliptín/pioglitazón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety**  
**Incesync 12,5 mg/40 mg filmom obalené tablety**  
**Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety**  
**Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety**  
alogliptín/pioglitazón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Incesync a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Incesync
3. Ako užívať Incesync
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Incesync
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Incesync a na čo sa používa**

#### **Čo je Incesync**

Incesync obsahuje v jednej tablete dve rôzne liečivá s názvom alogliptín a pioglitazón:

- Alogliptín patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory DPP-4 (inhibítory dipeptidylpeptidázy-4). Účinkom alogliptínu je zvýšenie hladiny inzulínu v tele po jedle a zníženie množstva cukru v tele.
- Pioglitazón patrí do skupiny liečiv nazývaných tiazolidíndióny. Pomáha vášmu telu lepšie využívať inzulín, ktorý produkuje.

Obe tieto skupiny liečiv sú „perorálne antidiabetiká“.

#### **Na čo sa Incesync používa**

Incesync sa používa na znižovanie hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov s diabetom 2. typu. Diabetes 2. typu sa tiež nazýva diabetes mellitus nezávislý od inzulínu alebo NIDDM.

Incesync sa užíva vtedy, keď hladinu cukru vo vašej krvi nie je možné adekvátne kontrolovať diétou, cvičením a inými perorálnymi antidiabetikami, ako je napr. pioglitazón alebo ako sú súbežne podávané liečivá pioglitazón a metformín. Váš lekár skontroluje účinok lieku Incesync 3 až 6 mesiacov po začiatku jeho užívania.

Ak už užívate alogliptín aj pioglitazón ako samostatné tablety, Incesync ich môže nahradiť v jednej tablete.

Je dôležité, aby ste naďalej dodržiavali pokyny týkajúce sa diéty a cvičenia, ktoré vám dal váš zdravotník alebo lekár.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Incesync

### Neužívajte Incesync:

- ak ste alergický na alogliptín, pioglitazón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste mali v minulosti vážnu alergickú reakciu na akýkoľvek podobný liek, ktorý ste užívali na reguláciu cukru v krvi. Medzi symptómy vážnej alergickej reakcie patrí: výsyp, vystúpené červené škvrny (žihľavka), opuch tváre, pier, jazyka či krku, ktorý by mohol spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním. Medzi ďalšie príznaky môže patriť všeobecné svrbenie a pocity tepla, ktoré obzvlášť zasahujú pokožku hlavy, ústnu dutinu, hrdlo, dlane alebo chodidlá (Stevensov-Johnsonov syndróm).
- ak máte zlyhanie srdca alebo ste mali zlyhanie srdca v minulosti.
- ak máte ochorenie pečene.
- ak máte diabetickú ketoacidózu (vážna komplikácia slabo kontrolovaného diabetu). Medzi príznaky patria nadmerný smäd, časté močenie, strata chuti do jedla, nevoľnosť alebo zvracanie a rapídny úbytok hmotnosti.
- máte alebo ste niekedy mali rakovinu močového mechúra.
- máte krv v moči, ktorý váš lekár neskontroloval. Neužívajte Incesync nechajte svoj moč čo najskôr skontrolovať u lekára.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Incesync, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte diabetes 1. typu (vaše telo neprodukuje inzulín).
- ak užívate antidiabetický liek známy ako sulfonylurea (napr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) alebo inzulín.
- ak trpíte ochorením srdca alebo zadržiavaním tekutín. Ak užívate protizápalové lieky, ktoré môžu spôsobiť aj zadržiavanie tekutín a opuchy, musíte to povedať svojmu lekárovi.
- ak ste starší pacient a užívate inzulín, pretože u vás môže byť zvýšené riziko problémov so srdcom.
- ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami. Pred začiatkom užívania tohto lieku je nutné vykonať odber krvi pre kontrolu funkcie vašej pečene a obličiek. Túto kontrolu bude možno potrebné pravidelne opakovať. V prípade ochorenia obličiek môže váš lekár znížiť dávku Incesyncu.
- ak máte špeciálny typ očného diabetického ochorenia nazývané makulárny edém (opuchnutie očného pozadia).
- ak máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Užívanie Incesyncu môže u žien opäť spustiť ovuláciu, a teda zvyšuje možnosť otehotnenia. Ak sa vás to týka, používajte vhodnú antikoncepciu, aby ste sa vyhli neplánovanému otehotneniu.
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie pankreasu.

Krvné testy môžu ukázať nepatrné zmeny v počte krviniek. Váš lekár môže tieto výsledky s vami konzultovať.

Pri užívaní pioglitazónu bol u pacientov pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín, a to najmä u žien. Váš lekár tieto skutočnosti vezme do úvahy pri liečbe vášho diabetu.

### Deti a dospelí

Incesync sa neodporúča pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov u týchto pacientov.

### Iné lieky a Incesync

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojho lekára alebo lekárnika obzvlášť upozornite, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- gemfibrozil (užíva sa na znižovanie cholesterolu)
- rifampicín (užíva sa na liečbu tuberkulózy a iných infekcií).

Vykoná sa kontrola hladiny cukru vo vašej krvi a vaša dávka Incresyncu sa možno bude musieť zmeniť.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

O užívaní Incresyncu tehotnými ženami alebo počas dojčenia nie sú dostupné žiadne údaje. Incresync sa nemá užívať počas gravidity ani dojčenia.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas užívania tohto lieku môžete pociťť poruchy videnia. Ak sa tak stane, nevedte žiadne vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte žiadne stroje. Užívanie Incresyncu v kombinácii s inými antidiabetikami môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Incresync obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár oznámil, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Incresyncu.

## **3. Ako užívať Incresync**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám oznámi množstvo Incresyncu, ktoré potrebujete užívať, a ak bude potrebné, zmení množstvo liekov, ktoré užívate.

Maximálna odporúčaná denná dávka je jedna 25 mg/45 mg tableta.

Incresync sa má užívať jedenkrát denne. Tabletu (tablety) treba prehltnúť celú (celé) a zapiť vodou. Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku.

Ak dodržiavate diabetickú diétu, počas užívania Incresyncu v nej treba pokračovať.

Pravidelne kontrolujte svoju hmotnosť a ak sa vaša hmotnosť zvýši, povedzte o tom lekárovi.

### **Ak užijete viac Incresyncu, ako máte**

Ak užijete viac tabliet ako máte, alebo ak niekto iný, alebo ak dieťa užije váš liek, okamžite kontaktujte alebo navštívte najbližšiu pohotovosť. Vezmite so sebou túto písomnú informáciu alebo niekoľko tabliet, aby váš lekár presne vedel, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Incresync**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Incresync**

Incresync neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom. Keď prestanete užívať Incresync, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**PRESTAŇTE užívať Incresync a okamžite sa obráťte na svojho lekára**, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich **závažných vedľajších účinkov**:

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- **Náhla a intenzívna bolesť kostí alebo imobilita** (obzvlášť u žien).

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí):

- **Príznaky rakoviny močového mechúra** vrátane krvi v moči, bolesti pri močení alebo náhlej potreby močiť.

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov):

- **Alergická reakcia.** Medzi príznaky môžu patriť: výsyp, žihľavka, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka a pocity mdloby.
- **Závažná alergická reakcia:** kožné lézie alebo škvrny na koži, ktoré môžu prerásť do vredu obklopeného svetlými alebo červenými kruhmi, pľuzgiere a /alebo odlupovanie kože, prípadne výskyt príznakov ako je svrbenie, horúčka, celkový pocit choroby, bolesť kĺbov, problémy s videním, pálenie, bolesť alebo svrbenie očí a vriedky v ústach. (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).
- **Intenzívna a pretrvávajúca bolesť** v brušnej oblasti (v oblasti žalúdka), ktorá môže vystreľovať do chrbta, ako aj nevoľnosť a vracanie, keďže môže ísť o prejav zápalu pankreasu (pankreatitídy).

**Na svojho lekára sa obráťte aj vtedy**, keď spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky:

**Časté:**

- **Príznaky nízkej hladiny cukru v krvi** (hypoglykémia) sa môžu vyskytnúť, keď sa Incresync užíva v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureami (napr. glipizidom, tolbutamidom, glibenklamidom). Medzi symptómy môže patriť: triaška, potenie, úzkosť, rozmazané videnie, pálivý pocit na perách, bledosť, zmeny nálady alebo pocit zmätenia. Hladina cukru vo vašej krvi môže klesnúť pod normálnu úroveň, je ju však možné opäť zvýšiť prijatím cukru. Odporúča sa, aby ste so sebou nosili zopár kociek cukru, sladkosti, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.
- Príznaky podobné nádche alebo chrípke, ako napr. škriabanie v hrdle, upchatý nos
- Zápal prínosových dutín (sinusitída)
- Svrbenie pokožky
- Bolesť hlavy
- Bolesť žalúdka
- Hnačka
- Poruchy trávenia, pálenie záhy
- Pocity nevoľnosti
- Bolesť svalov
- Pocit znecitlivenia v akejkoľvek časti tela
- Rozmazané alebo skreslené videnie
- Zvýšenie telesnej hmotnosti
- Opuchy na rukách a nohách
- Výsyp

**Menej časté:**

- Problémy so spánkom

**Neznáme:**

- Poruchy videnia (spôsobené ochorením s názvom makulárny edém).

- Problémy s pečeňou, ako napr. nevoľnosť alebo vracanie, bolesť žalúdka, nezvačajná alebo nevysvetliteľná únava, strata chuti do jedla, tmavý moč alebo začlnutie pokožky či očných bielok.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Incresync

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Incresync obsahuje

- **Liečivá** sú alogliptín a pioglitazón.

Každá filmom obalená tableta 25 mg/30 mg obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 25 mg alogliptínu a 30 mg pioglitazónu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná soľ, stearan horečnatý, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastenec, oxid titaničitý (E171), železitá žltá (E172), železitá červená (E172), makrogol 8000, šelak a železitá čierna (E172). Pozri časť 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

Každá filmom obalená tableta 25 mg/45 mg obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 25 mg alogliptínu a 45 mg pioglitazónu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná soľ, stearan horečnatý, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastenec, oxid titaničitý (E171), železitá žltá (E172), železitá červená (E172), makrogol 8000, šelak a železitá čierna (E172). Pozri časť 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

Každá filmom obalená tableta 12,5 mg/30 mg obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 30 mg pioglitazónu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná soľ, stearan horečnatý, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastenec, oxid titaničitý (E171), železitá žltá (E172), železitá červená (E172), makrogol 8000, šelak, vosk karnaubský a glycerol monooleát. Pozri časť 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

Každá filmom obalená tableta 12,5 mg/45 mg obsahuje alogliptín benzoát a pioglitazón hydrochlorid zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 45 mg pioglitazónu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná soľ, stearan horečnatý, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastenec, oxid titaničitý (E171), železitá žltá (E172), železitá červená (E172), makrogol 8000, šelak, vosk karnaubský a glycerol monooleát. Pozri časť 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

### **Ako vyzerá Incesync a obsah balenia**

- Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety (tablety) sú broskyňové, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „25/30“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.
- Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety (tablety) sú červené, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „25/45“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.
- Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety (tablety) sú bledobroskyňové, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „12.5/30“ vytlačeným v červenej farbe na jednej strane.
- Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obalené tablety (tablety) sú bledočervené, okrúhle (s priemerom približne 8,7 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „A/P“ a „12.5/45“ vytlačeným v červenej farbe na jednej strane.

Incesync je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

### **Výrobca**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

**Lietuva**  
Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

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

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

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

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

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

**Nederland**  
Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Deutschland**  
Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

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

**Ελλάδα**  
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Tel: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**  
Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

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

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

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto: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

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

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.