

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Incesync 12,5 mg/30 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 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 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 a 12,5 mg/30 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 dvojkombinovanej 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 Incesyncu (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 raz denne (pozri časť 5.2).

Incesync (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 Incesyncom a potom v pravidelných intervaloch sa odporúča dôkladné vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchami funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Incesync sa užíva raz denne s jedlom alebo bez jedla. Tablety je potrebné prehltnúť celé a zapíť 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 inhibitor dipeptidyl peptidázy 4, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku či angioedému (pozri časti 4.4 a 4.8)
- Zlyhanie srdca alebo zlyhanie srdca v anamnéze (štádia 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 Incresync 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 antidiabetickej 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 Incresyncom i počas nej musí zvážiť 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 Incresyncom 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 pečenej enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou Incresyncom u všetkých pacientov. Liečbu Incresyncom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečenej enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy), alebo s akýmkoľvek inými známami 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 hodnoty 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 nevysvetliteľná 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 ostrnosťou 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 zvážiť 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 incidence 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 incidence pankreatitídy u pacientov liečených alogliptínom alebo placebom 3 alebo 2 udalosti 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.

Bulózny pemfigoid

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane alogliptínu hlásené prípady výskytu bulózneho pemfigoidu. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, liečba alogliptínom sa má ukončiť.

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 prehlbenia 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.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 (inhibitor 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 protrombinový 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 Incesyncom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok Incesyncu 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 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Incesync nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí zaznamenávajú poruchy videnia, si však musia pri riadení vozidiel alebo používaní strojov dávať pozor. Pacientov treba upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní Incesyncu 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 Incesyncu (pozri časť 4.4). Reakcie z precitlivenosti, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, anafylaktické reakcie a angioedém sú závažné reakcie a pripisujú sa alogliptínovej zložke Incesyncu (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 Incesyncu obsahovali súbežné podávanie alogliptínu a pioglitazónu ako samostatných tabliet. Výsledky bioekvivalenčných štúdií však preukázali, že filmom obalené tablety Incesyncu 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	Incesync
Infekcie a nákazy			
infekcie horných dýchacích ciest	časté	časté	časté
zápal nosohltana	časté		
sinusitída		menej časté	časté
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
rakovina močového mechúra		menej časté	
Poruchy imunitného systému			
precitlivenosť	neznáme		
precitlivenosť a alergické reakcie		neznáme	
Poruchy metabolizmu a výživy			
hypoglykémia	časté		časté
Poruchy nervového systému			
bolesť hlavy	časté		časté
hypoestézia		časté	
insomnia		menej časté	
Poruchy oka			
poruchy videnia		časté	
makulárny edém		neznáme	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
bolesti brucha	časté		časté
gastroezofageálny reflux	časté		
hnačka	časté		
dyspepsia			časté
nevoľnosť			časté
akútna pankreatitída	neznáme		
Poruchy pečene a žľazových ciest			
dysfunkcia pečene vrátane zlyhania pečene	neznáme		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
pruritus	časté		časté
Výsyp	časté		
exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu	neznáme		
multiformný erytém	neznáme		
angioedém	neznáme		
urtikária	neznáme		
bulózne pemfigoid	neznáme		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojového tkaniva			
myalgia			časté
fraktúra kosti		časté	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
periférny edém			časté
zvýšená telesná hmotnosť			časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
intersticiálna nefritída	neznáme		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
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 pečeňových enzýmov poklesli s liečbou pioglitazónom. Po uvedení na trh sa vyskytli zriedkavé prípady zvýšených hladín pečeňových 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, inhibitor 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 inhibitor 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.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdii 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 ≥ 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 neutrálné.

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 prídanim 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 neinferiórne, ako aj štatisticky superiórne, 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 ($p < 0,001$).

Tabuľka 2: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v týždni 26 V placebom kontrolovanej štúdii (FAS, LOCF)			
Štúdia	Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))	Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (štandardná chyba priemeru (SE))	Placebom korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (2-stranný 95 % interval spoľahlivosti (CI))
<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) [†] Metóda najmenších štvorcov prispôbená na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve * p < 0.001 porovnané s placebom kontrolovanou liečbou alebo kombinovanou liečbou + placebo			

Tabuľka 3: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v aktívne kontrolovanej štúdii (PPS, LOCF)			
Štúdia	Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))	Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (štandardná chyba priemeru (SE))	Liečbou korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (1-stranný interval spoľahlivosti (CI))
<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 [†] 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.

Tabuľka 4. Udalosti MACE hlásené v štúdií kardiovaskulárnych výsledkov		
	Počet pacientov (%)	
	Alogliptín 25 mg	Placebo
	N = 2 701	N = 2 679
Primárny zložený koncový bod [prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody]	305 (11,3)	316 (11,8)
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 sulfonylureou, ale zvýšila sa, keď bol pioglitazón použitý v kombinovanej liečbe s inzulínom. V dopadovej štúdií 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 štúdií. 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 štúdií PROactive, kardiovaskulárnej dopadovej štúdií, 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 štúdií mala priemerný vek 62 rokov, priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne jedna tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylureou. Pre spôsobilosť museli mať pacienti v anamnéze aspoň jeden z nasledujúcich zdravotných problémov: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánny 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 (betablokátory, 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 (≥ 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 ≥ 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 ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) alogliptínu po podaní jednorazovej dávky bola podobná expozícii počas intervalu jednej dávky ($\text{AUC}_{(0-24)}$) 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 systémových expozícií 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 izoenzymov 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 (≥ 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 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 systémovou 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 presahujúce 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 ≤ 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 nepotvrdil 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 incidencia 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 (ERA)

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

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

Potlač

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obalené tablety	Incesync 25 mg/30 mg filmom obalené tablety	Incesync 25 mg/45 mg filmom obalené tablety
Šelak	Šelak	Šelak
Oxid železitý červený (E172)	Oxid železitý čierny (E172)	Oxid železitý čierny (E172)
Vosk karnaubský		
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 REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24 máj 2018

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 UVOĽNENIE 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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

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 LÁTKO

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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 BRAILLOVOM PÍSME**

Incesync 25 mg/30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM 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

ŠKATULEKA

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 POMOCNÝCH LÁTKO

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

Uchovávať 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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

ŠKATULEKA

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 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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Incesync 12,5 mg/30 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 rapidný 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.

Ak sa u vás vyskytne tvorba pľuzgierov na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulózne pemfigoid. Lekár vám môže nariadiť, aby ste ukončili liečbu alogliptínom.

Deti a dospievajúci

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 Incesyncu 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 Incesyncu tehotnými ženami alebo počas dojčenia nie sú dostupné žiadne údaje. Incesync sa nemá užívať počas gravidity ani dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Incesync obsahuje laktózu

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

Incesync obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Incesync

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 Incesyncu, ktoré potrebujete užívať, a ak bude potrebné, zmení množstvo liekov, ktoré užívate.

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

Incesync sa má užívať jedenkrát denne. Tabletú (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 Incesyncu v nej treba pokračovať.

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

Ak užijete viac Incesyncu, 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 Incesync

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

Ak prestanete užívať Incesync

Incesync neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojím lekárom. Keď prestanete užívať Incesync, 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 Incesync 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 náhle 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 Incesync užíva v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureami (napr. glipizidom, tolbutamidom, glíbenklamidom).
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, nezvyčajná alebo nevysvetliteľná únava, strata chuti do jedla, tmavý moč alebo začlnutie pokožky či očných bielok.
- Zápal spojivového tkaniva v obličkách (intersticiálna nefritída).
- Tvorba pľuzgierov na koži (bulózne pemfigoid).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. 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 uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte 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“.

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 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.