

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Incesync 12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete
Incesync 25 mg/30 mg filmsko obložene tablete
Incesync 25 mg/45 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Incesync 12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat in pioglitazonijev klorid v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina in 30 mg pioglitazona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 121 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Incesync 25 mg/30 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat in pioglitazonijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg alogliptina in 30 mg pioglitazona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 121 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Incesync 25 mg/45 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat in pioglitazonijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg alogliptina in 45 mg pioglitazona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 105 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Incesync 12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete

Okrogle (premer približno 8,7 mm), bikonveksne, filmsko obložene tablete svetle breskove barve z odtisnjenima rdečima oznakama "A/P" in "12.5/30" na eni strani.

Incesync 25 mg/30 mg filmsko obložene tablete

Okrogle (premer približno 8,7 mm), bikonveksne, filmsko obložene tablete breskove barve z odtisnjenima sivima oznakama "A/P" in "25/30" na eni strani.

Incesync 25 mg/45 mg filmsko obložene tablete

Okrogle (premer približno 8,7 mm), bikonveksne, filmsko obložene tablete rdeče barve z odtisnjenima sivima oznakama "A/P" in "25/45" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Incresync je indicirano kot drugi ali tretji izbor za zdravljenje odraslih bolnikov, starih 18 let in starejših, s sladkorno boleznijo tipa 2:

- kot dodatek k dieti in telesni vadbi za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih bolnikih (še posebej bolnikih s prekomerno telesno maso) z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri zdravljenju samo s pioglitazonom in pri katerih uporaba metformina zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerna.
- v kombinaciji z metforminom (tj. tretirno kombinirano zdravljenje) kot dodatek k dieti in telesni vadbi za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih bolnikih (še posebej bolnikih s prekomerno telesno maso) z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri zdravljenju z metforminom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, in s pioglitazonom.

Poleg tega je zdravilo Incresync mogoče uporabiti za nadomestitev ločenih tablet alogliptina in pioglitazona pri tistih odraslih bolnikih, starih 18 let in starejših, s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se že zdravijo s to kombinacijo.

Tri do 6 mesecev po uvedbi zdravljenja z zdravilom Incresync je treba bolnike ponovno pregledati in oceniti ustreznost odziva na zdravljenje (npr. znižanje vrednosti HbA1c). Pri bolnikih, pri katerih ni zadovoljivega odziva, je treba zdravljenje z zdravilom Incresync ukiniti. Zaradi tveganj, ki so povezana z dolgotrajnim zdravljenjem s pioglitazonom, morajo zdravniki pri nadaljnjih obiskih rutinsko preverjati, če je korist zdravila Incresync še prisotna (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za različne režime odmerjanja je zdravilo Incresync na voljo v različnih jakostih, in sicer v obliki 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg in 12,5 mg/30 mg filmsko obloženih tablet.

Odrasli (stari 18 let in starejši)

Odmerek zdravila je treba določiti pri vsakem bolniku posebej na osnovi bolnikovega trenutnega režima zdravljenja.

Pri bolnikih, ki metformina ne prenašajo ali pa je njegova uporaba kontraindicirana, pri zdravljenju samo s pioglitazonom pa urejenost sladkorne bolezni ni zadostna, je priporočeni odmerek zdravila Incresync ena tableta 25 mg/30 mg ali 25 mg/45 mg enkrat na dan, odvisno od odmerka pioglitazona, ki ga bolnik že jemlje.

Pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri kombiniranem zdravljenju s pioglitazonom in z metforminom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, je treba odmerek metformina ohraniti, zdravljenje z zdravilom Incresync pa uvesti sočasno. Priporočeni odmerek je ena tableta 25 mg/30 mg ali 25 mg/45 mg enkrat na dan, odvisno od odmerka pioglitazona, ki ga bolnik že jemlje.

Če se alogliptin uporablja v kombinaciji z metforminom in s tiazolidindionom je potrebna previdnost, saj so pri tem tretirnem zdravljenju poročali o večjem tveganju za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4). V primeru pojava hipoglikemije je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka tiazolidindiona ali metformina.

Pri bolnikih, ki prehajajo z ločenih tablet alogliptina in pioglitazona, je treba tako odmerek alogliptina kot odmerek pioglitazona določiti na osnovi dnevnega odmerka, ki ga že jemljejo.

Največji priporočeni dnevni odmerek

Največjih priporočenih dnevnih odmerkov 25 mg alogliptina in 45 mg pioglitazona se ne sme preseči.

Posebne populacije

Starostniki (stari 65 let ali starejši)

Odmerka glede na starost ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4), vendar pa je pri bolnikih z višjo starostjo treba alogliptin odmerjati previdno, saj pri tej populaciji bolnikov obstaja tveganje za oslABLJENO delovanje ledvic.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek (CrCl - *creatinine clearance*) > 50 do ≤ 80 ml/min) odmerka zdravila Incresync ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CrCl ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) je treba uporabiti polovico priporočenega odmerka alogliptina. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je tako priporočena uporaba ene tablete 12,5 mg/30 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, uporaba zdravila Incresync ni priporočljiva.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Incresync in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem priporočamo izvedbo ustreznih preiskav za oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter se zdravila Incresync ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Incresync pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Incresync je treba jemati enkrat na dan s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele skupaj z vodo.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik v istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali anamneza hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom po uporabi katerega koli zaviralca dipeptidil-peptidaze (DDP-4 - *dipeptidyl-peptidase*) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Srčno popuščanje ali anamneza srčnega popuščanja (razredi I do IV po NYHA, glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter (glejte poglavje 4.4).
- Diabetična ketoacidoza.
- Trenutni rak sečnega mehurja ali rak sečnega mehurja v anamnezi (glejte poglavje 4.4).
- Neraziskana makroskopska hematurija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Incresync se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z insulinom, zdravilo Incresync ne more nadomestiti insulina.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, kar lahko poslabša ali povzroči srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov z vsaj enim dejavnikom tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt, simptomatska bolezen koronarnih arterij ali višja starost) je treba zdravljenje s pioglitazonom uvesti v najmanjšem možnem odmerku in ga postopno povečevati. Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edemov, še posebej bolnike z zmanjšano srčno rezervo. V obdobju trženja so poročali o primerih srčnega popuščanja pri uporabi pioglitazona v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Če se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom, je treba bolnike nadzirati glede pojava znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edemov. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, se lahko pri njuni sočasni uporabi poveča tveganje za razvoj edemov. V obdobju trženja so o primerih perifernega edema in srčnega popuščanja poročali tudi pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s pioglitazonom in z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2. Če se pojavi kakršno koli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje z zdravilom Incresync prekiniti.

Pri bolnikih, mlajših od 75 let, s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječo hujšo makrovaskularno boleznijo, so izvedli študijo kardiovaskularnega izida zdravljenja s pioglitazonom. Pioglitazon ali placebo so dodali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, zdravljenje pa je trajalo do 3,5 let. Študija je pokazala porast poročil o srčnem popuščanju, vendar pa to v tej študiji ni povzročilo večje umrljivosti.

Starostniki

Zaradi tveganj, povezanih s starostjo (še posebej rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje, povezani s pioglitazonom), je pri starostnikih pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Incresync in med njim treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji.

Rak sečnega mehurja

V meta-analizi nadzorovanih kliničnih študij so o raku sečnega mehurja poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot pri bolnikih v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % IZ 1,11-6,31, P = 0,029). Po izključitvi bolnikov, ki so bili v času diagnoze raka sečnega mehurja zdravljeni izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka sečnega mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Tudi epidemiološke študije kažejo malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, čeprav pri vseh študijah povečanje tveganja ni bilo statistično signifikantno.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Incresync je treba oceniti dejavnike tveganja za rak sečnega mehurja (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, poklicna izpostavljenost nekaterim dejavnikom ali izpostavljenost kemoterapevtikom, npr. ciklofosfamid, ali predhodno zdravljenje z obsevanjem v predelu medenice). Pred uvedbo zdravljenja je treba raziskati vsako makroskopsko hematurijo.

Bolnikom je treba svetovati, da morajo nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem pojavijo makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot sta disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

Med spremljanjem pioglitazona v obdobju trženja so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Tudi med spremljanjem alogliptina v obdobju trženja so poročali o okvari delovanja jeter, vključno z odpovedjo jeter. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Incresync, je priporočljivo redno spremljanje vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pred začetkom zdravljenja preveriti pri vseh bolnikih. Zdravljenja s pioglitazonom se ne sme uvesti pri bolnikih z izhodiščno zvišano vrednostjo jetrnih encimov (ALT > 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s katerim koli drugimi znakom bolezni jeter.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Incresync je priporočljivo redno spremljanje jetrnih encimov na osnovi klinične presoje. Če se med zdravljenjem vrednosti ALT zvišajo na 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, je treba vrednost jetrnih encimov čim prej znova ovrednotiti. Če vrednosti ALT ostanejo večje od 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na moteno delovanje jeter, med njimi so lahko nepojasnjena navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, utrujenost, anoreksija in/ali temen urin, je treba preveriti jetrne encime. Dokler laboratorijski izvidi niso na voljo, se je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Incresync treba odločiti po klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, je treba odmerek alogliptina prilagoditi, zato pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Incresync in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem priporočamo izvedbo ustreznih preiskav za oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, uporaba zdravila Incresync ni priporočljiva. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, podatki o uporabi pioglitazona in alogliptina niso na voljo, zato se alogliptina skupaj s pioglitazonom pri takih bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Povečanje telesne mase

V kliničnih študijah pioglitazona so opazili od odmerka odvisno povečanje telesne mase, ki je lahko posledica kopičenja maščobe, v nekaterih primerih pa je lahko povezano z zastajanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno nadzirati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je tudi kontrola telesne mase z dieto. Bolnikom je treba svetovati, naj se strogo držijo diete z nadzorovanim vnosom kalorij.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom so poročali o majhnem zmanjšanju povprečne koncentracije hemoglobina (relativno zmanjšanje za 4 %) in hematokrita (relativno zmanjšanje za 4,1 %), kar se sklada s hemodilucijo. Podobne spremembe so opazili v s primerjalnim zdravilom nadzorovanih študijah pioglitazona pri bolnikih, ki so se zdravili z metforminom (relativno zmanjšanje hemoglobina za 3-4 % in hematokrita za 3,6-4,1 %), v manjši meri pa tudi pri bolnikih, ki so se zdravili s sulfonilsečnino in z insulinom (relativno zmanjšanje hemoglobina za 1-2 % in hematokrita za 1-3,2 %).

Uporaba z drugimi antihiperглиkemiki in hipoglikemija

Zaradi večjega tveganja za hipoglikemijo pri kombiniranem zdravljenju z metforminom, je v primeru zdravljenja s takšno kombinacijo treba razmisliti o zmanjšanju odmerka metformina ali manjšem odmerku pioglitazona, da se zmanjša tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.2).

Neraziskane kombinacije

Učinkovitosti in varnosti zdravila Incresync pri tretirnem zdravljenju s sulfonilsečnino niso dokazali, zato takšna uporaba ni priporočljiva.

Zdravila Incresync se ne sme uporabljati v kombinaciji z insulinom, saj varnost in učinkovitost te kombinacije nista bili dokazani.

Očesne bolezni

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v obdobju trženja poročali o novo nastalem diabetičnem makularnem edemu ali njegovem poslabšanju z zmanjšanjem ostrine vida. Številni od teh bolnikov so navajali sočasne periferne edeme. Ni jasno, če obstaja neposredna povezava med uporabo pioglitazona in razvojem makularnega edema, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik, ki se zdravi z zdravilom Incresync, navaja težave z ostrino vida. Bolnika bo morda treba napotiti na ustrezen oftalmološki pregled.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zaviralcev DPP-4 so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedemom in ekfoliativnimi kožnimi boleznimi, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom. V obdobju trženja so bila spontana poročila o takšnih reakcijah pridobljena tudi za alogliptin. V kliničnih študijah z alogliptinom je bila pojavnost anafilaktičnih reakcij majhna.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. V združeni analizi podatkov iz 13 študij je celotni delež poročil o vnetju trebušne slinavke pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivno kontrolo ali placebo znašal 2, 1, 1 oziroma 0 dogodkov na 1.000 bolnikov-let ("*patient years*"). V študiji kardiovaskularnih izidov je delež poročil o pankreatitisu pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom znašal 3, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 2 dogodka na 1.000 bolnikov-let. V obdobju trženja so bila pridobljena spontana poročila o pojavu akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je trdovratno in hudo bolečino v trebuhu, ki lahko izžareva v hrbet. V primeru suma na vnetje trebušne slinavke je treba zdravljenje z zdravilom Incresync prekiniti. Če je akutno vnetje trebušne slinavke potrjeno, se zdravljenje z zdravilom Incresync ne sme več uvesti. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost.

Bulozni pemfigoid

V obdobju po trženju so pri bolnikih, ki so jemali zaviralce DPP-4, vključno z alogliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z alogliptinom prekiniti.

Drugo

V kumulativni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih študij, ki so zajela več kot 8.100 bolnikov, ki so se do 3,5 let zdravili s pioglitazonom, in 7.400 bolnikov, ki so se do 3,5 let zdravili s primerjalnim zdravilom, so opazili večjo pojavnost zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so se zdravile s pioglitazonom, in pri 1,7 % žensk, ki so prejele primerjalno zdravilo. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili večjega deleža zlomov (1,3 %) kot pri moških, ki so prejeli primerjalno zdravilo (1,5 %).

Izračunana pojavnost zlomov je bila 1,9 zloma na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom, in 1,1 zloma na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opaženo čezmerno tveganje za zlome pri ženskah v tem naboru podatkov za pioglitazon je tako 0,8 zlomov na 100 bolnikov-let uporabe zdravila.

V 3,5-letni študiji kardiovaskularnega tveganja PROactive so o zlomu poročali pri 44 od 870 žensk, ki so se zdravile s pioglitazonom (5,1 %, 1,0 zloma na 100 bolnikov-let), in pri 23 od 905 žensk, ki so prejemale primerjalno zdravilo (2,5 %, 0,5 zloma na 100 bolnikov-let). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili večjega deleža zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Nekatere epidemiološke študije kažejo na podobno povečano tveganje za zlome tako pri moških kot ženskah. Pri dolgoročnem zdravljenju z zdravilom Incresync, je pri bolnikih treba upoštevati tveganje za zlome (glejte poglavje 4.8).

Zaradi povečanega delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Pri takšnih bolnicah lahko obstaja možnost zanositve. Bolnice se morajo te možnosti zavedati. Če bolnica želi zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Incresync prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Incresync je treba uporabljati previdno pri sočasnem zdravljenju z zaviralci citokroma P450 2C8 (npr. gemfibrozil) ali njegovimi induktorji (npr. rifampicin). Urejenost glikemije je treba skrbno nadzirati. Morda bo treba prilagoditi odmerek pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Tablete zdravila Incresync vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni 12-dnevni uporabi alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan in pioglitazona v odmerku 45 mg enkrat na dan pri zdravih osebah niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina, pioglitazona ali njunih aktivnih presnovkov.

Specifične študije farmakokinetičnih interakcij z zdravilom Incresync niso bile izvedene. V nadaljevanju so navedene interakcije, ki so bile opažene pri posameznih sestavinah zdravila Incresync (alogliptin/pioglitazon), kot so navedena v njunih povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Medsebojno delovanje s pioglitazonom

Poročali so, da se je pri sočasni uporabi pioglitazona in gemfibrozila (zaviralec citokroma P450 2C8) vrednosti AUC pioglitazona povečala za 3-krat. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo pri sočasni uporabi gemfibrozila odmerek pioglitazona morda treba zmanjšati. Urejenost glikemije je treba natančno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Poročali so, da se je pri sočasni uporabi pioglitazona in rifampicina (induktor citokroma P450 2C8) vrednost AUC pioglitazona zmanjšala za 54 %. Pri sočasni uporabi rifampicina bo odmerek pioglitazona morda treba povečati. Urejenost glikemije je treba natančno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da pioglitazon nima pomembnih učinkov na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona ali metformina. Kaže da sočasna uporaba pioglitazona in sulfonilsečnin ne vpliva na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri ljudeh ne kažejo indukcije glavnih inducibilnih izoenzimov citokroma P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale zavrtja nobenega podtipa citokroma P450. Medsebojnih delovanj z

zdravili, ki se presnavljajo s temi encimi, npr. s peroralnimi kontraceptivi, ciklosporinom, z zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci reduktaze HMGCoA, ni pričakovati.

Učinki drugih zdravil na alogliptin

Alogliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova z encimskim sistemom citokroma (CYP - *cytochrome*) P450 pa je zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje z zaviralci CYP tako ni pričakovano in tudi ni bilo ugotovljeno.

Rezultati kliničnih študij medsebojnega delovanja kažejo tudi, da gemfibrozil (zaviralec CYP2C8/9), flukonazol (zaviralec CYP2C9), ketokonazol (zaviralec CYP3A4), ciklosporin (zaviralec p-glikoproteina), vogliboza (zaviralec glukozidaze alfa), digoksin, metformin, cimetidin, pioglitazon ali atorvastatin nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina.

Učinki alogliptina na druga zdravila

Študije *in vitro* kažejo, da alogliptin v koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerkom 25 mg alogliptina, ne zavira in ne inducira izooblik CYP 450 (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje s substrati za izooblike CYP 450 tako ni pričakovano in tudi ni bilo ugotovljeno. V študijah *in vitro* je bilo ugotovljeno, da alogliptin ni niti substrat niti zaviralec ključnih prenašalcev, povezanih z odlaganjem učinkovine v ledvicah: organskega anionskega prenašalca-1, organskega anionskega prenašalca-3 ali organskega kationskega prenašalca-2 (OCT2; "*organic cationic transporter-2*"). Klinični podatki tudi ne kažejo na medsebojno delovanje z zaviralci ali s substrati za p-glikoprotein.

V kliničnih študijah alogliptin ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, peroralnega kontraceptiva (noretindron in etinilestradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ali cimetidina, s čimer je bila *in vivo* dokazana majhna nagnjenost k medsebojnemu delovanju s substrati za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein in OCT2.

Pri zdravih osebah alogliptin pri sočasni uporabi z varfarinom ni vplival na protrombinski čas ali internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Kombinacije alogliptina z drugimi antidiabetiki

Rezultati študij z metforminom, s pioglitazonom (tiazolidindion), z vogliboza (zaviralec glukozidaze alfa) in gliburidom (sulfonilsečnina) ne kažejo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Incresync pri nosečnicah ni. Študije kombiniranega zdravljenja z alogliptinom in pioglitazonom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (rahlo povečanje zaostanka rasti plodov in visceralne variacije pri plodovih, povezanih z uporabo pioglitazona, glejte poglavje 5.3). Zdravila Incresync se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Tveganja, povezana z alogliptinom

Podatkov o uporabi alogliptina pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Tveganja, povezana s pioglitazonom

Pri človeku ni dovolj podatkov za ugotovitev varnosti uporabe pioglitazona med nosečnostjo. Pri študijah pioglitazona na živalih so opazili omejitve rasti plodov. To je mogoče pripisati vplivu pioglitazona na zmanjšanje hiperinsulinemije pri samicah in večji odpornosti proti insulinu med

brejostjo, zaradi česar se zmanjša dostopnost presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma za človeka ni pojasnjen.

Dojenje

Študije s kombinacijo zdravilnih učinkovin zdravila Incresync pri živalih med laktacijo niso bile izvedene. Pri študijah, izvedenih s posameznima zdravilnima učinkovinama, sta se tako alogliptin kot pioglitazon izločala v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se alogliptin in pioglitazon izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Incresync, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinek zdravila Incresync na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan. Pri študijah z alogliptinom pri živalih niso opazili neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Pri študijah plodnosti pri živalih, izvedenih s pioglitazonom, niso opazili vplivov na parjenje, oploditev ali indeks plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Incresync nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki z motnjami vida pri vožnji vozil ali upravljanju s stroji previdni. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava hipoglikemije, če se zdravilo Incresync uporablja v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Akutni pankreatitis je resen neželeni učinek, ki ga je mogoče pripisati vsebnosti alogliptina v zdravilu Incresync (glejte poglavje 4.4). Preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom, so resne in je mogoče pripisati vsebnosti alogliptina v zdravilu Incresync (glejte poglavje 4.4). Pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) se lahko pojavijo druge reakcije, kot so okužbe zgornjih dihal, sinuzitis, glavobol, hipoglikemija, navzea, povečanje telesne mase in edemi.

Klinične študije, izvedene z namenom ugotovitve učinkovitosti in varnosti zdravila Incresync, so vrednotile sočasno uporabo alogliptina in pioglitazona v obliki ločenih tablet. Vendar pa so rezultati študij bioekvivalence pokazali, da so filmsko obložene tablete zdravila Incresync bioekvivalentne ustreznim odmerkom alogliptina in pioglitazona, sočasno uporabljenim v obliki ločenih tablet.

Navedeni podatki temeljijo na skupno 3.504 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 1.908 bolniki, zdravljenimi z alogliptinom in s pioglitazonom, ki so bili vključeni v 4 dvojno slepe, s placebom ali z zdravilno učinkovino nadzorovane klinične študije 3. faze. Te študije so vrednotile učinke sočasne uporabe alogliptina in pioglitazona na urejenost glikemije in njuno varnost v okviru začetnega kombiniranega zdravljenja, kombiniranega zdravljenja pri bolnikih, ki so se najprej zdravili samo s pioglitazonom (z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez), in dodatka k zdravljenju z metforminom.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostosti. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov		
	Alogliptin	Pioglitazone	Incesync
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužbe zgornjih dihal	pogosti	pogosti	pogosti
nazofaringitis	pogosti		
sinuzitis		občasni	pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
rak sečnega mehurja		občasni	
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost	neznana		
preobčutljivostne in alergijske reakcije		neznana	
Presnovne in prehranske motnje			
hipoglikemija	pogosti		pogosti
Bolezni živčevja			
glavobol	pogosti		pogosti
hipestezijska		pogosti	
nespečnost		občasni	
Očesne bolezni			
motnje vida		pogosti	
makularni edem		neznana	
Bolezni prebavil			
bolečina v trebuhu	pogosti		pogosti
gastroezofagealni refluks	pogosti		
diareja	pogosti		
dispepsija			pogosti
navzea			pogosti
akutni pankreatitis	neznana		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
okvara delovanja jeter, vključno z odpovedjo jeter	neznana		
Bolezni kože in podkožja			
pruritus	pogosti		pogosti
izpuščaji	pogosti		
eksfoliativne bolezni kože, vključno s Stevens-johnsonovim sindromom	neznana		
multiformni eritem	neznana		
angioedem	neznana		
urtikarija	neznana		
bulozni pemfigoid	neznana		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mialgija			pogosti
zlomi kosti		pogosti	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
periferni edem			pogosti
povečanje telesne mase			pogosti
Okvare ledvic in sečil			
intersticijski nefritis	neznana		
Preiskave			
povečanje telesne mase		pogosti	
zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze		neznana	

Opis izbranih neželenih učinkov

Spontana poročila o preobčutljivostnih reakcijah med spremljanjem zdravila v obdobju trženja pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, vključujejo anafilaksijo, angioedem in urtikarijo.

O motnjah vida so večinoma poročali kmalu po uvedbi zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi, in sicer zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kakršne se pojavljajo tudi pri drugih antidiabetikih.

O edemih so poročali pri 6-9 % bolnikov, ki so v nadzorovanih kliničnih študijah prejeli pioglitazon več kot eno leto. Delež edemov v skupinah s primerjalnim zdravilom (sulfonilsečnina, metformin) je bil 2-5 %. Edemi so bili v splošnem blagi do zmerni in zaradi njih zdravljenja običajno ni bilo treba prekiniti.

Izvedena je bila združena analiza neželenih učinkov v obliki zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih študij, ki so trajala do 3,5 let in zajela več kot 8.100 bolnikov, ki so se zdravili s pioglitazonom, in 7.400 bolnikov, ki so se zdravili s primerjalnim zdravilom. Večji delež zlomov so opazili pri ženskah, ki so prejemale pioglitazon (2,6 %), kot pri ženskah, ki so prejemale primerjalno zdravilo (1,7 %). Pri moških, ki so prejeli pioglitazon, delež zlomov ni bil večji (1,3 %) kot pri moških, ki so prejeli primerjalno zdravilo (1,5 %).

V 3,5 let trajajoči študiji PROactive so o zlomih poročali pri 44/870 žensk (5,1 %), ki so se zdravile s pioglitazonom, v primerjavi s 23/905 žensk (2,5 %), ki so se zdravile s primerjalnim zdravilom. Pri moških, ki so prejeli pioglitazon, delež zlomov ni bil večji (1,7 %) kot pri moških, ki so prejeli primerjalno zdravilo (2,1 %). V obdobju trženja zdravila so poročali o zlomih kosti tako pri bolnikih kot bolnicah (glejte poglavje 4.4).

V s primerjalnim zdravilom nadziranih študij je povprečno povečanje telesne mase pri samostojnem zdravljenju s pioglitazonom znašalo 2-3 kg v obdobju enega leta. To je podobno kot v primerjalni skupini, ki je prejela sulfonilsečnino. V študijah kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan k metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg, pioglitazon, dodan k sulfonilsečnini, pa za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine k metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg, dodatek metformina k sulfonilsečnini pa povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

V kliničnih študijah s pioglitazonom je bila pojavnost zvišanj vrednosti ALT na več kot trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti enaka kot pri placebo, a manjša kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali s sulfonilsečnino. Povprečne vrednosti jetrnih encimov so se pri zdravljenju s pioglitazonom znižale. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. V zelo redkih primerih so poročali o smrtnih izidih, vendar vzročne povezave niso ugotovili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju zdravila Incresync niso na voljo.

Alogliptin

Največji odmerki alogliptina, uporabljeni v okviru kliničnih študij, so bili enkratni odmerki 800 mg pri zdravih osebah in odmerki 400 mg enkrat na dan v obdobju 14 dni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (kar je 32-krat oziroma 16-krat več od priporočenega dnevnega odmerka 25 mg alogliptina).

Pioglitazon

V kliničnih študijah so bolniki prejeli pioglitazon v odmerkih, večjih od največjega priporočenega odmerka 45 mg na dan. Največji sporočeni odmerek 120 mg/dan v obdobju štirih dni in nato 180 mg/dan v obdobju sedmih dni ni bil povezan z nobenim simptomom.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali z insulinom se lahko pojavi hipoglikemija.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezne podporne ukrepe, kot jih zahteva klinično stanje bolnika.

Pri hemodializi se odstranijo le majhne količine alogliptina (med 3-urno hemodializo se ga je odstranilo le približno 7 %). Hemodializa ima v primeru prevelikega odmerjanja tako le majhno klinično korist. Ni znano, če se alogliptin lahko odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov

Oznaka ATC: A10BD09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Incesync je kombinacija dveh antihyperglikemičnih zdravil s komplementarnim in ločenim mehanizmom delovanja, namenjeno za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: alogliptina, zaviralca dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) in pioglitazona, ki spada v skupino tiazolidindionov. Študije na živalskih modelih sladkorne bolezni so pokazale, da je sočasno zdravljenje z alogliptinom in s pioglitazonom povzročilo tako aditivna kot sinergistična izboljšanja urejenosti glikemije, povečalo vsebnost pankreatičnega insulina in normaliziralo porazdelitev pankreatičnih celic beta.

Alogliptin

Alogliptin je močan in zelo selektiven zaviralec DPP-4, ki je več kot 10.000-krat bolj selektiven za DPP-4 kot za druge sorodne encime, vključno z DPP-8 in DPP-9. DPP-4 je glavni encim, ki sodeluje pri hitri razgradnji inkretinov, glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1; "*glucagon-like peptide-1*") in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP; "*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*"), ki se izločata iz črevesa, njuna koncentracija pa se po obroku zviša. GLP-1 in GIP povečujeta biosintezo insulina in izločanje iz beta celic trebušne slinavke, GLP-1 pa tudi zavira izločanje glukagona in tvorbo glukoze v jetrih. Alogliptin tako izboljša urejenost glikemije preko od glukoze odvisnega mehanizma, pri čemer se pri visokih vrednostih glukoze okrepi izločanje insulina in zmanjša količina glukagona.

Pioglitazon

Učinki pioglitazona so morda posledica zmanjšanja odpornosti proti insulinu. Kaže, da pioglitazon deluje preko aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (receptor gama, ki ga aktivira peroksisomski proliferator), kar pri živalih privede do povečane občutljivosti jetrnih, maščobnih in skeletno-mišičnih

celic za insulin. Dokazano je bilo, da zdravljenje s pioglitazonom zmanjša sproščanje glukoze iz jeter in poveča periferno porabo glukoze v primeru odpornosti proti insulinu.

Zdravljenje s pioglitazonom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 izboljša urejenost glikemije na tešče in po obroku. Boljša urejenost glikemije je povezana z zmanjšanjem koncentracije insulina v plazmi tako na tešče kot po obroku.

Analiza modela homeostaze (HOMA) kaže, da pioglitazon izboljša delovanje celic beta in poveča občutljivost za insulin. Dveletne klinične študije so pokazale, da se ta učinek ohrani.

V enoletnih kliničnih študijah je pioglitazon dosledno statistično značilno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Vpliv pioglitazona (45 mg v monoterapiji v primerjavi s placebom) so raziskali v majhni, 18-tedenski študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Visceralno maščevje se je značilno zmanjšalo, masa zunajtrebušnega maščevja pa se je povečala. Podobne spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja med zdravljenjem s pioglitazonom je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih študij so v primerjavi s placebom opazili zmanjšanje celotne koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin v plazmi ter povečanje koncentracije holesterola HDL, z majhnimi, a klinično nepomembnimi povečanji koncentracije holesterola LDL.

V kliničnih študijah, ki so trajale do dve leti, je pioglitazon v primerjavi s placebom, z metforminom ali gliklazidom znižal celotno koncentracijo plazemskih trigliceridov in prostih maščobnih kislin v plazmi ter povečal koncentracijo holesterola HDL. Pioglitazon v primerjavi s placebom ni statistično pomembno zvišal koncentracije holesterola LDL, pri metforminu in gliklazidu pa so zabeležili njeno znižanje. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku, in sicer tako preko vpliva na absorpcijo trigliceridov kot njihovo sintezo v jetrih. Ti učinki so bili neodvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

Klinična učinkovitost

Klinične študije, izvedene z namenom ugotovitve učinkovitosti zdravila Incresync, so vrednotile sočasno uporabo alogliptina in pioglitazona v obliki ločenih tablet. Vendar pa so rezultati študij bioekvivalence pokazali, da so filmsko obložene tablete zdravila Incresync bioekvivalentne ustreznim odmerkom alogliptina in pioglitazona, sočasno uporabljenim v obliki ločenih tablet.

Sočasna uporaba alogliptina in pioglitazona je bila raziskana v okviru kombiniranega zdravljenja pri bolnikih, ki so se najprej zdravili samo s pioglitazonom (z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez), in v okviru dodatka k zdravljenju z metforminom.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je bila največja inhibicija DPP-4 dosežena v 1 do 2 urah po uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in je tako pri enkratnem odmerku 25 mg kot tudi pri 14-dnevnom odmerjanju enkrat na dan preseгла 93 %. Inhibicija DPP-4 je 24 ur po 14-dnevnom odmerjanju ostala nad 81 %. Srednje s placebom korigirano zmanjšanje povprečnih postprandialnih koncentracij glukoze 4 ure po zajtrku, kosilu in večerji je pri 14-dnevnom zdravljenju z alogliptinom v odmerku 25 mg v primerjavi z izhodiščem znašalo -35,2 mg/dl.

Tako pri uporabi samega alogliptina v odmerku 25 mg kot tudi v kombinaciji s 30 mg pioglitazona so v 16. tednu ugotovili pomembno zmanjšanje postprandialne vrednosti glukoze in glukagona ob pomembnem povečanju postprandialnih vrednosti aktivnega GLP-1 v primerjavi s placebom ($p < 0,05$). Razen tega je alogliptin v odmerku 25 mg, sam in v kombinaciji s 30 mg pioglitazona, v 16. tednu povzročil statistično pomembno ($p < 0,001$) zmanjšanje skupne vrednosti trigliceridov, izmerjene s postprandialno inkrementalno $AUC_{(0-8)}$ spremembo glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom.

Skupno 3.504 bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 1.908 bolniki, zdravljenimi z alogliptinom in s pioglitazonom, so bili vključeni v 4 dvojno slepe, s placebom ali z zdravilno učinkovino nadzorovane klinične študije 3. faze, z namenom ovrednotenja učinkov sočasne uporabe alogliptina in pioglitazona na urejenost glikemije in njuno varnost. V teh študijah se je z alogliptinom/pioglitazonom zdravilo 312 bolnikov, starih 65 let ali starejših. V študijah se je z alogliptinom/pioglitazonom zdravilo 1.269 bolnikov z blago okvaro ledvic in 161 bolnikov z zmerno okvaro ledvic.

Zdravljenje z alogliptinom v priporočenem dnevnem odmerku 25 mg v kombinaciji s pioglitazonom je na splošno izboljšalo urejenost glikemije. To je bilo dokazano s klinično pomembnim in statistično značilnim zmanjšanjem vrednosti glikoziliranega hemoglobina (HbA1c) in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s kontrolo od izhodišča do končne opazovane vrednosti v študiji. Zmanjšanja vrednosti HbA1c so bila pri različnih podskupinah podobna, tudi pri delitvi glede na okvaro ledvic, starost, spol in indeks telesne mase, razlike med rasami (npr. belci in nebelci) pa so bile majhne. Klinično pomembna zmanjšanja vrednosti HbA1c v primerjavi s kontrolo so bila opažena tudi ne glede na odmerek osnovno zdravila v izhodišču. Višja izhodiščna vrednost HbA1c je bila povezana z večjim zmanjšanjem vrednosti HbA1c. Na splošno so bili učinki alogliptina na telesno maso in lipide nevtralni.

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju s pioglitazonom

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju s pioglitazonom (povprečni odmerek = 35,0 mg, v kombinaciji z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez) je v 26. tednu povzročil statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). Klinično pomembna znižanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom so bila opažena tudi pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg ne glede na to, ali so se bolniki sočasno zdravili z metforminom ali s sulfonilsečnino. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0\%$ doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (49,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju s pioglitazonom in z metforminom

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju s 30 mg pioglitazona in z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.867,9 mg) je v 52. tednu povzročil izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c. Izboljšanja so bila ne-inferiorna in statistično superiorna tistim, doseženim pri zdravljenju s 45 mg pioglitazona in z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.847,6 mg, tabela 3). Pomembna znižanja vrednosti HbA1c, ki so bila opažena pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom, so bila konsistentna skozi celotno 52-tedensko obdobje zdravljenja v primerjavi z zdravljenjem s 45 mg pioglitazona in z metforminom ($p < 0,001$ v vseh časovnih točkah). Poleg tega je bila povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom pomembno večja od tiste pri uporabi 45 mg pioglitazona in metformina ($p < 0,001$). V 52. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0\%$ doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom (33,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 45 mg pioglitazona in metformin (21,3 %) ($p < 0,001$).

Preglednica 2: Sprememba vrednosti HbA1c (%) v 26. tednu v primerjavi z izhodiščem pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v s placebom nadzorovani študiji (FAS, LOCF)			
Študija	Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču (%) (SD)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (SE)	S placebom korigirana sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (2-stranski 95 % IZ)
<i>S placebom nadzorovane študije dodatnega kombiniranega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s pioglitazonom ± metformin ali sulfonilsečnina (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
<p>FAS = vsi vključeni bolniki (“<i>full analysis set</i>”) LOCF = prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej (“<i>last observation carried forward</i>”) [†] Srednja vrednost najmanjših kvadratov, prilagojena gleda na predhodno antihiperглиkemično zdravljenje in vrednosti v izhodišču * p < 0,001 v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem</p>			

Preglednica 3: Sprememba vrednosti HbA1c (%) od izhodišča pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v z učinkovino nadzorovani študiji (PPS, LOCF)			
Študija	Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču (%) (SD)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (SE)	Z zdravilom korigirana sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (1-stranski IZ)
<i>Študije dodatnega kombiniranega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s pioglitazonom + metforminom v primerjavi s titracijo pioglitazona + metformina			
Sprememba v 26. tednu (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-neskončnost; -0,35)
Sprememba v 52. tednu (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-neskončnost; -0,28)
<p>PPS = bolniki po protokolu (“<i>per protocol set</i>”) LOCF = prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej (“<i>last observation carried forward</i>”) * Ne-inferiornost in superiornost statistično dokazana [†] Srednja vrednost najmanjših kvadratov, prilagojena gleda na predhodno antihiperглиkemično zdravljenje in vrednosti v izhodišču</p>			

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, uporaba zdravila Incresync ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Starostniki (stari 65 let ali starejši)

Učinkovitost in varnost priporočenih odmerkov alogliptina in pioglitazona v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 65 let ali starejših, sta bili ponovno pregledani in ugotovljeno je bilo, da sta konsistentni s profilom, pridobljenim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Klinična varnost

Kardiovaskularna varnost

Združena analiza podatkov iz 13 študij kaže, da je bila celotna pojavnost umrljivosti zaradi kardiovaskularnih vzrokov in pojavnost neusodnega miokardnega infarkta ter neusodne možganske kapi pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 25 mg, s kontrolnim zdravilom ali placebom, primerljiva.

Poleg tega pa je bila izvedena tudi prospektivna randomizirana študija izidov kardiovaskularne varnosti, v katero je bilo vključenih 5.380 bolnikov z velikim osnovnim kardiovaskularnim tveganjem za ovrednotenje učinka alogliptina v primerjavi s placebom (kot dodatek k standardnemu zdravljenju) na pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE, "major adverse cardiovascular events"), vključno s časom do prvega pojava katerega koli dogodka, sestavljenega iz kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi pri bolnikih z nedavnim (15 do 90 dni) akutnim koronarnim dogodkom. Povprečna starost bolnikov v izhodišču je bila 61 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni 9,2 let, povprečna vrednost HbA1c pa 8,0 %.

Študija je pokazala, da alogliptin ni povečal tveganja za MACE v primerjavi s placebom [razmerje ogroženosti: 0,96; 1-stranski 99 % interval zaupanja: 0-1,16]. V skupini, ki je prejela alogliptin, so o MACE poročali pri 11,3 % bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 11,8 % bolnikov.

	Število bolnikov (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N = 2.701	N = 2.679
Primarni sestavljeni opazovani dogodek [prvi dogodek kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Neusodni miokardni infarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Neusodna možganska kap	29 (1,1)	32 (1,2)
* V skupini, ki je prejela alogliptin, je vsega skupaj umrlo 153 oseb (5,7 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa 173 oseb (6,5 %) (umrljivost zaradi vseh vzrokov).		

O dogodku iz sklopa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka MACE (prvi dogodek kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta, neusodne možganske kapi in urgentne revaskularizacije zaradi nestabilne angine pectoris) so poročali pri 703 bolnikih. V skupini, ki je prejela alogliptin, so o dogodku iz sklopa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka MACE poročali pri 12,7 % oseb (344), v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 13,4 % oseb (359) [razmerje ogroženosti = 0,95; 1-stranski 99 % interval zaupanja: 0-1,14].

V nadzorovanih kliničnih študijah je bila pojavnost srčnega popuščanja pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, enaka kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom, z metforminom in s sulfonilsečnino, vendar pa je bila pri kombiniranem zdravljenju z insulinom večja. V študiji izidov pri bolnikih s predhodno obstoječo hudo makrovaskularno boleznijo je bila pojavnost hudega srčnega popuščanja pri

dotatku pioglitazona k zdravljenju, ki je vključevalo insulin, za 1,6 % večja kot pri dodatku placebu. Vendar po to v tej študiji ni povzročilo večje umrljivosti. Med spremljanjem pioglitazona v obdobju trženja so o primerih srčnega popuščanja poročali redko, vendar pogosteje, če je bil pioglitazon uporabljen v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi.

V študiji kardiovaskularnih izidov PROactive je bilo 5.238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in predhodno obstoječo hudo makrovaskularno boleznijo randomiziranih na pioglitazon ali placebo, oboje kot dodatek k dotedanjemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, in sicer za obdobje do 3,5 let. Povprečna starost študijske populacije je bila 62 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni pa 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov se je zdravila z insulinom v kombinaciji z metforminom in/ali s sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali merilom za vključitev v študijo, so morali v anamnezi imeti enega ali več naslednjih dejavnikov ali stanj: miokardni infarkt, možgansko kap, perkutani poseg na srcu ali obvodno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, bolezen koronarnih arterij ali obstruktivno bolezen perifernih arterij. Skoraj polovica bolnikov je predhodno imela miokardni infarkt in približno 20 % možgansko kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema meriloma kardiovaskularne anamneze za vključitev. Skoraj vsi vključeni bolniki (95 %) so prejeli kardiovaskularna zdravila (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), antagonist angiotenzina II, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, diuretiki, acetilsalicilna kislina, statini, fibrati).

Čeprav študija ni dosegla primarnega opazovanega dogodka, ki je bil sestavljen iz umrljivosti zaradi vseh vzrokov, neusodnega miokardnega infarkta, možganske kapi, akutnega koronarnega sindroma, velike amputacije na nogah, koronarne revaskularizacije in revaskularizacije na nogah, rezultati kažejo, da glede uporabe pioglitazona ni dolgoročnih kardiovaskularnih zadržkov. Vendar pa je bila pojavnost edemov, povečanja telesne mase in srčnega popuščanja večja. Večje umrljivosti zaradi srčnega popuščanja niso opazili.

Hipoglikemija

V združeni analizi podatkov iz 12 študij je bila skupna pojavnost kakršne koli epizode hipoglikemije manjša pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 25 mg (3,6 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 12,5 mg (4,9 %), s kontrolnim zdravilom (12,9 %) ali placebom (6,2 %). Večina epizod hipoglikemije je bila blagih do zmernih. Celotna pojavnost epizod hude hipoglikemije je bila pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 25 mg (0,1 %) ali 12,5 mg (0,1 %) primerljiva in manjša od pojavnosti pri bolnikih, zdravljenih s kontrolnim zdravilom (0,4 %) ali placebom (0,4 %). V prospektivni randomizirani nadzorovani študiji kardiovaskularnih izidov so raziskovalci poročali o podobni pojavnosti hipoglikemičnih dogodkov pri bolnikih, ki so poleg standardnega zdravljenja prejeli placebo (6,5 %) in bolnikih, ki so prejeli alogliptin (6,7 %).

Klinična študija alogliptina kot dodatka k zdravljenju s pioglitazonom je pokazalo, da ne obstaja klinično pomembno povečanje deleža hipoglikemije v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila večja, če je bil alogliptin uporabljen v okviru tretirnega zdravljenja s pioglitazonom in z metforminom (v primerjavi s kontrolnim zdravilom). To so opazili tudi pri drugih zaviralcih DPP-4.

Bolniki (stari 65 let ali starejši) s sladkorno boleznijo tipa 2 veljajo za bolj dovzetne za epizode hipoglikemije kot bolniki, mlajši od 65 let. V združeni analizi podatkov iz 12 študij je bila celotna pojavnost vseh epizod hipoglikemije pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, ki so se zdravili s alogliptinom v odmerku 25 mg (3,8 %), podobna kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (3,6 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Incresync za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Rezultati študij bioekvivalence pri zdravih osebah so pokazali, da so filmsko obložene tablete zdravila Incresync bioekvivalentne ustreznim odmerkom alogliptina in pioglitazona, sočasno uporabljenim v obliki ločenih tablet.

Pri sočasni 12-dnevni uporabi alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan in pioglitazona v odmerku 45 mg enkrat na dan pri zdravih osebah niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina, pioglitazona ali njunih aktivnih presnovkov.

Pri uporabi zdravila Incresync skupaj s hrano se skupna izpostavljenost alogliptinu ali pioglitazonu ni spremenila. Zdravilo Incresync se tako lahko jemlje s hrano ali brez nje.

V nadaljevanju so navedene farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin zdravila Incresync (alogliptin/pioglitazon), kot so navedene v njunih povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Alogliptin

Dokazano je bilo, da je farmakokinetika alogliptina pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost alogliptina je približno 100 %.

Pri uporabi zdravila z obrokom z veliko vsebnostjo maščobe se skupna in največja izpostavljenost alogliptinu ni spremenila. Alogliptin se tako lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Pri zdravih osebah se je alogliptin po enkratnih peroralnih odmerkih do 800 mg zelo hitro absorbiral. Največje koncentracije v plazmi so bile dosežene 1 do 2 uri (mediana vrednost T_{max}) po odmerku.

Pri ponavljajočem se odmerjanju niso opazili klinično pomembnega kopičenja niti pri zdravih osebah niti pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Skupna in največja izpostavljenost alogliptinu sta se v razponu enkratnih odmerkov od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (kar pokriva razpon terapevtskih odmerkov) povečevali sorazmerno. Koeficient variacije vrednosti AUC alogliptina med posameznimi osebami je bil majhen (17 %).

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku 12,5 mg alogliptina je volumen porazdelitve v končni fazi pri zdravih osebah znašal 417 litrov, kar kaže, da se učinkovina dobro porazdeli v tkiva.

Alogliptin se v 20–30 % veže na plazemske proteine.

Biotransformacija

Alogliptin ni podvržen obsežni presnovi. 60–70 % odmerka učinkovine se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po uporabi peroralnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [^{14}C] alogliptina sta bila zaznana dva manj pomembna presnovka, in sicer N-demetiliran alogliptin, M-I (< 1 % izvorne spojine), in N-acetiliran alogliptin, M-II (< 6 % izvorne spojine). M-I je aktiven presnovek in zelo selektiven zaviralec DPP-4, podobno kot alogliptin, M-II pa ne kaže zaviralne aktivnosti v razmerju do DPP-4 ali drugih encimov, sorodnih DPP. Podatki *in vitro* kažejo, da CYP2D6 in CYP3A4 prispevata k omejeni presnovi alogliptina.

Študije *in vitro* kažejo, da alogliptin pri koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerkom 25 mg alogliptina, ne inducira CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Študije *in vitro* so pokazale, da je alogliptin blag induktor CYP3A4, vendar pa pri študijah *in vivo* alogliptin ni induciral CYP3A4.

Pri študijah *in vitro* alogliptin ni zaviral ledvičnih prenašalcev OAT1, OAT3 in OCT2.

Večina alogliptina je v obliki (R)-enantiomera (> 99 %) in je *in vivo* le v manjši meri ali nič podvržen kiralni pretvorbi v (S)-enantiomer. (S)-enantiomer pri terapevtskih odmerkih ni zaznaven.

Izločanje

Povprečni končni razpolovni čas ($T_{1/2}$) izločanja alogliptina znaša približno 21 ur.

Po uporabi peroralnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [^{14}C] alogliptina se je 76 % skupne radioaktivnosti izločilo z urinom, 13 % pa z blatom.

Povprečni ledvični očistek alogliptina (170 ml/min) je večji od povprečne ocenjene stopnje glomerulne filtracije (pribl. 120 ml/min), kar kaže na delno aktivno izločanje preko ledvic.

Časovna odvisnost

Skupna izpostavljenost ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) alogliptinu po prejemu enkratnega odmerka je bila podobna izpostavljenosti med obdobjem prejetja enega odmerka ($\text{AUC}_{(0-24)}$) po 6 dnevih odmerjanja enkrat na dan. To kaže na odsotnost časovne odvisnosti kinetike alogliptina po večkratnem odmerjanju.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Enkratni odmerek 50 mg alogliptina so prejele 4 skupine bolnikov z različno stopnjo okvare ledvic (CrCl po enačbi Cockcroft-Gault): blaga (CrCl = > 50 do \leq 80 ml/min), zmerna (CrCl = \geq 30 do \leq 50 ml/min), huda (CrCl = < 30 ml/min) in končna ledvična odpoved na hemodializi.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je bilo opaženo približno 1,7-kratno povečanje vrednosti AUC alogliptina. Ker pa je bila porazdelitev vrednosti AUC alogliptina pri teh bolnikih v enakem razponu kot pri kontrolnih osebah, pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka alogliptina ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo na hemodializi so opazili približno 2-kratno oziroma 4-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti alogliptinu. (Bolniki s končno ledvično odpovedjo so prejeli hemodializo neposredno po prejemu odmerka alogliptina. Na osnovi povprečnih koncentracij dializata se je med 3-urnim postopkom dialize odstranilo približno 7 % učinkovine.) Zaradi ohranjanja sistemskih izpostavljenosti alogliptinu, podobnih tistim, ki so bile opažene pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, je pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic ali bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z dializo, treba uporabljati manjše odmerke alogliptina (glejte zgoraj in poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je bila skupna izpostavljenost alogliptinu približno za 10 % manjša, največja izpostavljenost pa približno za 8 % manjša v primerjavi s kontrolnimi osebami. Obseg teh zmanjšanj ni klinično pomemben, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u od 5 do 9) odmerka alogliptina ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u > 9) uporabe alogliptina niso raziskovali.

Starost, spol, rasa, telesna masa

Starost (65-81 let), spol, rasa (belci, črnci in Azijci) in telesna masa niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko alogliptina. Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika alogliptina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila raziskana. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

Pioglitazon

Absorpcija

Pri peroralni uporabi se pioglitazon hitro absorbira. Največje koncentracije nespremenjenega pioglitazona v serumu so običajno dosežene 2 uri po uporabi. Pri odmerkih od 2 do 60 mg so opazili sorazmerna povečanja koncentracije v serumu. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4-7 dneh uporabe. Pri ponavljajočem se odmerjanju ne pride do kopičenja učinkovine ali presnovkov. Hrana ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku znaša 19 l.

Pioglitazon in vsi njegovi aktivni presnovki se v velikem obsegu vežejo na plazemske proteine (> 99 %).

Biotransformacija

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidrosilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta večinoma poteka preko citokroma P450 2C8, čeprav so lahko v manjši meri udeležene tudi druge izooblike. Aktivni so trije od šestih ugotovljenih presnovkov pioglitazona (M-II, M-III in M-IV). Ob upoštevanju aktivnosti, koncentracij in vezave na proteine pioglitazon in presnovek M-III enakovredno prispevata k učinkovitosti. Na isti osnovi je prispevek M-IV k učinkovitosti približno 3-krat večji od prispevka pioglitazona, relativna učinkovitost M-II pa je zelo majhna.

Študije *in vitro* niso pokazale, da bi pioglitazon zaviral kateri koli podtip citokroma P450. Pri človeku ni indukcije glavnih inducibilnih izoencimov P450 1A, 2C8/9 in 3A4.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da pioglitazon nima pomembnih učinkov niti na farmakokinetiko niti na farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenpropumona ali metformina. Za sočasno uporabo pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) so poročali, da je prva kombinacija povečala, druga pa zmanjšala koncentracijo pioglitazona v serumu (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Pri človeku se je po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega pioglitazona večina radioaktivnosti izločila z blatom (55 %), manjša količina pa z urinom (45 %). Pri živalih je mogoče v blatu ali urinu zaznati le majhno količino nespremenjenega pioglitazona. Povprečni razpolovni čas izločanja nespremenjenega pioglitazona iz seruma pri človeku znaša 5 do 6 ur, za vse njegove aktivne presnovke pa 16 do 23 ur.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov v serumu manjše kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, peroralni očistek izvorne učinkovine pa je pri obojih podoben. Zato je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Skupna koncentracija pioglitazona v serumu se ne spremeni, volumen porazdelitve pa je večji. Intrinzični očistek je torej manjši ob sočasnem večjem deležu nevezanega pioglitazona (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki (stari 65 let ali starejši)

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja je pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, podobna kot pri mlajših osebah (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila raziskana. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Incresync

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba zdravilo Incresync 12,5 mg/30 mg uporabljati enkrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, uporaba zdravila Incresync ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka zdravila Incresync ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter se zdravila Incresync zaradi vsebnosti pioglitazona ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih so bile izvedene študije s kombinacijo učinkovin zdravila Incresync, ki so trajale do 13 tednov.

Sočasno zdravljenje z alogliptinom in s pioglitazonom ni povzročilo novih toksičnih učinkov in ni poslabšalo nobene ugotovitve, povezane s pioglitazonom. Vplivov katere koli od obeh učinkovin na toksikokinetiko niso opazili.

Kombinirano zdravljenje z alogliptinom in pioglitazonom je pri brejih podganah povzročilo rahel porast s pioglitazonom povezanih učinkov za plod v obliki zaostanka rasti in visceralnih variacij, ni pa povzročilo umrljivosti zarodkov/plodov ali teratogenosti.

Naslednji podatki so bili pridobljeni pri študijah, izvedenih posamezno z alogliptinom ali s pioglitazonom.

Alogliptin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so pri podganah trajale do 26 tednov, pri psih pa do 39 tednov, je bila mejna vrednost izpostavljenosti brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL; "no-observed-adverse-effect level") pri podganah 147-krat pri psih pa 227-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem 25 mg odmerku alogliptina.

Alogliptin ni bil genotoksičen v standardnem naboru študij genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo*.

Alogliptin ni bil karcinogen pri 2-letnih študijah karcinogenosti, izvedenih pri podganah in miših. Pri samcih podgan so pri najnižjih uporabljenih odmerkih (27-kratna izpostavljenost človeka) poročali o minimalni do blagi enostavni hiperplaziji prehodnih celic sečnega mehurja, vendar pa jasna mejna vrednost brez opaženega učinka (NOEL; "no observed effect level") ni bila ugotovljena.

Neželenih učinkov alogliptina na plodnost, sposobnost za razmnoževanje ali zgodnji razvoj zarodkov pri podganah do sistemske izpostavljenosti, ki je bila veliko večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku, niso opazili. Čeprav vpliva na plodnost ni bilo, so pri samcih pri izpostavljenosti, ki je bila veliko večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku, opazili rahel statističen porast števila abnormalnih spermijev.

Alogliptin pri podganah prehaja preko placente.

Alogliptin ni bil teratogen pri podganah in kuncih pri sistemski izpostavljenosti s stopnjami NOAEL, ki so bile veliko večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku. Večji odmerki alogliptina niso bili teratogeni, vendar pa so povzročili toksičnost pri materi in so bili povezani z zakasnelo in/ali pomanjkljivo osifikacijo kosti in manjšo telesno maso plodov.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah izpostavljenosti, ki so daleč presegale izpostavljenost človeka pri priporočenem odmerku, niso škodile razvijajočemu se zarodku ali vplivale na rast in razvoj mladičev. Večji odmerki alogliptina so zmanjšali telesno maso mladičev in izkazali določene vplive na razvoj, ki so bili ocenjeni kot posledica majhne telesne mase.

Študije pri podganah med laktacijo kažejo, da se alogliptin izloča v mleko.

Pri mladih podganah pri ponavljajočem se odmerjanju v obdobju 4 in 8 tednov niso opazili vplivov, povezanih z uporabo alogliptina.

Pioglitazon

V toksikoloških študijah so pri večkratnem odmerjanju pri miših, podganah, psih in opicah dosledno opažali povečanje plazemskega volumna s hemodilucijo, anemijo in reverzibilno ekscentrično hipertrofijo srca. Poleg tega so opažali tudi povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te izsledke so ugotovili pri vseh živalskih vrstah pri plazemskih koncentracijah, ki so bile ≤ 4 -krat večje od klinične izpostavljenosti. V študijah pioglitazona na živalih so opazili omejitve rasti plodov. To je mogoče pripisati vplivu pioglitazona na zmanjšanje hiperinsulinemije pri samici in večji odpornosti proti insulinu med brejostjo, zaradi česar se zmanjša dostopnost presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih testov *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni deloval genotoksično. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali večjo pojavnost hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) epitelija sečnega mehurja.

Domnevni mehanizem opaženega tumorogenega odziva pri samcih podgan je tvorba in prisotnost kamnov v sečilih s posledičnim draženjem in hiperplazijo. 24-mesečna študija mehanizma pri samcih podgan je pokazala, da se pri uporabi pioglitazona poveča pojavnost hiperplastičnih sprememb v sečnem mehurju. Prehransko zakisanje je pojavnost tumorjev bistveno zmanjšalo, ni pa je odpravilo. Prisotnost mikrokristalov je poslabšalo hiperplastični odziv, vendar pa je ne ocenjujejo kot glavni vzrok hiperplastičnih sprememb. Pomena teh izsledkov o tumorogenosti pri samcih podgan za človeka ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja niso opazili pri psih ali opicah, ki so pioglitazon prejemale do 12 mesecev.

V živalskem modelu družinske adenomatozne polipoze je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v debelem črevesu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje

Vpliv na okolje pri klinični uporabi pioglitazona ni pričakovan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
laktoza monohidrat

Filmska obloga

12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete	25 mg/30 mg filmsko obložene tablete	25 mg/45 mg filmsko obložene tablete
hipromeloza	hipromeloza	hipromeloza
smukec	smukec	smukec
titanov dioksid (E171)	titanov dioksid (E171)	titanov dioksid (E171)
makrogol 8000	makrogol 8000	makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)	rdeči železov oksid (E172)	rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)	rumeni železov oksid (E172)	

Črnilo za tisk

12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete	25 mg/30 mg filmsko obložene tablete	25 mg/45 mg filmsko obložene tablete
šelak	šelak	šelak
rdeči železov oksid (E172)	črni železov oksid (E172)	črni železov oksid (E172)
karnauba vosek		
glicerilmonooleat		

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz najlona/aluminija/polivinil klorida (PVC - *polyvinyl chloride*), prekriti z aluminijasto pretisno folijo. Velikosti pakiranj: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 24. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Incesync 25 mg/30 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 30 mg pioglitazona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Incesync 25 mg/30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Incesync 25 mg/30 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Incesync 25 mg/45 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 45 mg pioglitazona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Incesync 25 mg/45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Incesync 25 mg/45 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Incesync 12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 30 mg pioglitazona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Incesync 12,5 mg/30 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Incesync 12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete **Incesync 25 mg/30 mg filmsko obložene tablete** **Incesync 25 mg/45 mg filmsko obložene tablete** alogliptin/pioglitazon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Incesync in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Incesync
3. Kako jemati zdravilo Incesync
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Incesync
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Incesync in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Incesync

Zdravilo Incesync v eni tableti združuje dve različni zdravilni učinkovini, imenovani alogliptin in pioglitazon:

- alogliptin spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidil-peptidaze-4). Alogliptin deluje tako, da po obroku v telesu zviša koncentracijo insulina in zmanjša količino sladkorja.
- pioglitazon spada v skupino zdravil, imenovano tiazolidindioni. Telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki nastaja v telesu.

Obe skupini zdravil spadata med "peroralne antidiabetike".

Za kaj uporabljamo zdravilo Incesync

Zdravilo Incesync uporabljamo za zniževanje vrednosti krvnega sladkorja pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2. Sladkorno bolezen tipa 2 imenujemo tudi od insulina neodvisna sladkorna bolezen.

Zdravilo Incesync uporabljamo, če krvnega sladkorja ni mogoče dovolj dobro nadzorovati z dieto, s telesno vadbo in z drugimi peroralnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kot so pioglitazon ali metformin, ki se ju jemlje skupaj. Zdravnik bo 3 do 6 mesecev po uvedbi zdravljenja preveril, če je zdravljenje z zdravilom Incesync učinkovito.

Če že jemljete alogliptin in pioglitazon v obliki ločenih tablet, jih zdravilo Incesync lahko nadomesti z eno samo tableto.

Pomembno je, da se še naprej držite navodil glede diete in telesne vadbe, ki sta vam jih dala medicinska sestra ali zdravnik.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Incresync

Ne jemljite zdravila Incresync

- če ste alergični na alogliptin, pioglitazon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste za uravnavanje vrednosti krvnega sladkorja že jemali druga podobna zdravila in se je pri tem pojavila huda alergijska reakcija. Simptomi hude alergijske reakcije lahko vključujejo izpuščaj, izbokle rdeče izpuščaje na koži (koprivnica), otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Dodatni simptomi lahko vključujejo splošno srbenje in občutek vročine, še posebej v predelu lasišča, ust, žrela, dlani in podplatov (Stevens-Johnsonov sindrom).
- če imate ali ste kdaj imeli srčno popuščanje.
- če imate bolezen jeter.
- če imate diabetično ketoacidozo (resen zaplet slabo urejene sladkorne bolezni). Simptomi vključujejo pretirano žejo, pogosto uriniranje, izgubo apetita, siljenje na bruhanje ali bruhanje in hitro izgubljanje telesne mase.
- če imate ali ste kdaj imeli rak sečnega mehurja.
- če opazite kri v urinu, ki je zdravnik še ni preveril. Ne jemljite zdravila Incresync in čim prej obiščite svojega zdravnika, da bo opravil ustrezne preiskave urina.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Incresync se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (telo ne proizvaja insulina).
- če jemljete zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, znano kot sulfonilsečnina (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid), ali uporabljate insulin.
- če imate bolezen srca ali težave z zastajanjem tekočine v telesu. Če jemljete protivnetna zdravila, ki prav tako lahko povzročijo zastajanje tekočine in otekanje, morate o tem prav tako obvestiti zdravnika.
- če ste starostnik in se zdravite z insulinom, saj je v tem primeru tveganje za pojav težav s srcem lahko večje.
- če imate težave z jetri ali ledvicami. Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom boste oddali vzorec krvi, na katerem bodo preverili delovanje jeter in ledvic. Takšne preiskave bo morda treba opravljati v rednih časovnih presledkih. V primeru bolezni ledvic bo zdravnik odmerek zdravila Incresync morda zmanjšal.
- če imate posebno obliko diabetične bolezni oči, ki ji pravimo edem rumene pege (oteklina na očesnem ozadju).
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). V tem primeru obstaja večja možnost zanositve, saj lahko med jemanjem zdravila Incresync ponovno pride do ovulacije. Če se to nanaša na vas, za preprečitev nenamerne nosečnosti uporabljajte ustrezno kontracepcijo.
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke.

Krvne preiskave lahko pokažejo rahle spremembe števila krvnih celic. Zdravnik se bo z vami pogovoril o rezultatih.

Pri bolnikih, predvsem ženskah, ki so jemali samo pioglitazon, so opazili večje število zlomov kosti. Zdravnik bo pri zdravljenju sladkorne bolezni to upošteval.

Če se vam pojavijo mehurji na koži, se posvetujte z zdravnikom, saj lahko gre za bolezen, ki se imenuje bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prekinete zdravljenje z alogliptinom.

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba zdravila Incresync pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Incresync

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej opozorite zdravnika ali farmacevta, če jemljete kar koli od naslednjega:

- gemfibrozil (uporabljamo ga za zniževanje vrednosti holesterola),
- rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb).

Vrednost krvnega sladkorja bodo preverili in po potrebi spremenili odmerek zdravila Incesync.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Pri nosečnicah ali doječih materah ni izkušenj z uporabo zdravila Incesync. Zdravila Incesync med nosečnostjo ali dojenjem ne smete uporabljati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem tega zdravila se lahko pojavijo motnje vida. V tem primeru ne smete voziti vozil ali upravljati z orodji ali s stroji. Pri jemanju zdravila Incesync v kombinaciji z drugimi antidiabetiki se lahko vrednost krvnega sladkorja prekomerno zniža (hipoglikemija), kar lahko vpliva na sposobnost za vožnjo vozil in upravljanje s stroji.

Zdravilo Incesync vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila Incesync posvetujte s svojim zdravnikom.

Incesync vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Incesync

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravnik vam bo povedal kakšen odmerek zdravila Incesync morate jemati in če bo treba spremeniti količino drugih zdravil, ki jih jemljete.

Največji priporočeni dnevni odmerek je ena tableta 25 mg/45 mg.

Zdravilo Incesync je treba vzeti enkrat na dan. Tableto (tablete) pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. To zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če imate težave z ledvicami, vam zdravnik lahko predpiše manjši odmerek.

Če ste na diabetični dieti, morate z njo med jemanjem zdravila Incesync nadaljevati.

Telesno maso morate redno spremljati. Če se telesna masa poveča, o tem obvestite zdravnika.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Incesync, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, ali pa je vaše zdravilo vzela druga oseba ali otrok, se nemudoma obrnite na najbližji center za nujno medicinsko pomoč ali se odpravite tja. S seboj vzemite to navodilo za uporabo ali nekaj tablet, da bo zdravnik natančno vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Incesync

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Incresync

Ne prenehajte jemati zdravila Incresync, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Po prenehanju jemanja zdravila Incresync se vrednost krvnega sladkorja lahko zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

PRENEHAJTE jemati zdravilo Incresync in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **Nenadna in huda bolečina v kosti ali nezmožnost premikanja** (predvsem pri ženskah).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- **Simptomi raka sečnega mehurja**, vključno s krvjo v urinu, bolečino med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju.

Neznana pogostnost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- **Alergijska reakcija.** Simptomi lahko vključujejo: izpuščaj, koprivnico, težave s požiranjem ali z dihanjem, otekanje ustnic, obraza, žrela ali jezika in omedlevico.
- **Huda alergijska reakcija:** pojav kožnih sprememb ali lis na koži, ki lahko napredujejo do razjed, obdanih z bledimi ali rdečimi obročki, spremljajo pa jih lahko simptomi, kot so srbenje, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, bolečine v sklepih, težave z vidom, pekoče, boleče ali srbeče oči in razjede v ustih (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).
- **Huda in trdovratna bolečina** v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko izžareva v hrbet, pa tudi siljenje na bruhanje in bruhanje, so lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom tudi, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti:

- **Simptomi nizkega krvnega sladkorja** (hipoglikemije) se lahko pojavijo, če zdravilo Incresync jemljete skupaj z insulinom ali s sulfonilsečninami (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Simptomi lahko vključujejo:** tresenje, znojenje, tesnobo, zamegljen vid, občutek ščemenja v ustnicah, bledico, spremembo razpoloženja ali zmedenost. Vrednost krvnega sladkorja se lahko zniža pod normalno, vendar pa se jo z zaužitjem sladkorja lahko spet zviša. Priporočamo, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, sladkarij, piškotov ali sladek sadni sok.
- Simptomi, podobni prehladu ali gripi, kot so boleče žrelo ali zamašen nos.
- Vnetje sinusov (sinuzitis).
- Srbeča koža.
- Glavobol.
- Bolečina v trebuhu.
- Driska.
- Prebavne motnje, zgaga.
- Siljenje na bruhanje.
- Bolečina v mišicah.
- Občutek odrevenelosti v katerem koli delu telesa.
- Zamegljen ali popačen vid.
- Povečanje telesne mase.
- Otekle ali zabuhle roke ali noge.
- Izpuščaj.

Občasni:

- Težave s spanjem.

Neznana pogostnost:

- Motnje vida (ki so posledica edema rumene pege).
- Težave z jetri, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečina v trebuhu, neobičajna ali nepojasnjena utrujenost, izguba apetita, temen urin ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Vnetje vezivnega tkiva v ledvicah (intersticijski nefritis).
- Mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Incresync

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Incresync**

- **Učinkovini** sta alogliptin in pioglitazon.

Ena 25 mg/30 mg filmsko obložena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat in pioglitazonijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg alogliptina in 30 mg pioglitazona.

- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, laktoza monohidrat, hipromeloza, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), makrogol 8000, šelak in črni železov oksid (E172). Glejte poglavje 2 "Zdravilo Incresync vsebuje laktozo".

Ena 25 mg/45 mg filmsko obložena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat in pioglitazonijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg alogliptina in 45 mg pioglitazona.

- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, laktoza monohidrat, hipromeloza, smukec, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), makrogol 8000, šelak in črni železov oksid (E172). Glejte poglavje 2 "Zdravilo Incresync vsebuje laktozo".

Ena 12,5 mg/30 mg filmsko obložena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat in pioglitazonijev klorid v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina in 30 mg pioglitazona.

- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, laktoza monohidrat, hipromeloza, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), makrogol 8000, šelak, karnauba vosek in glicerilmonooleat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Incresync vsebuje laktozo".

Izgled zdravila Incresync in vsebina pakiranja

- Incresync 25 mg/30 mg filmsko obložene tablete (tablete) so okrogle (premer približno 8,7 mm), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete breskove barve z odtisnjenima sivima oznakama "A/P" in "25/30" na eni strani.
- Incresync 25 mg/45 mg filmsko obložene tablete (tablete) so okrogle (premer približno 8,7 mm), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete rdeče barve z odtisnjenima sivima oznakama "A/P" in "25/45" na eni strani.
- Incresync 12,5 mg/30 mg filmsko obložene tablete (tablete) so okrogle (premer približno 8,7 mm), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete svetle breskove barve z odtisnjenima rdečima oznakama "A/P" in "12.5/30" na eni strani.

Zdravilo Incresync je na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.