PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Incresync 12,5 mg/30 mg potahované tablety
Incresync 25 mg/30 mg potahované tablety
Incresync 25 mg/45 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Incresync 12,5 mg/30 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje alogliptini benzoas a pioglitazoni hydrochloridum, což odpovídá alogliptinum 12,5 mg a pioglitazonum 30 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 121 mg laktózy (jako monohydrát).

Incresync 25 mg/30 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje alogliptini benzoas a pioglitazoni hydrochloridum, což odpovídá alogliptinum 25 mg a pioglitazonum 30 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 121 mg laktózy (jako monohydrát).

Incresync 25 mg/45 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje alogliptini benzoas a pioglitazoni hydrochloridum, což odpovídá alogliptinum 25 mg a pioglitazonum 45 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 105 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Incresync 12,5 mg/30 mg potahované tablety
Kulaté bikonvexní potahované tablety světle broskvové barvy (průměr přibližně 8,7 mm) s potiskem „A/P“ a „12.5/30“ provedeným červeným inkoustem na jedné straně.

Incresync 25 mg/30 mg potahované tablety
Kulaté bikonvexní potahované tablety broskvové barvy (průměr přibližně 8,7 mm) s potiskem „A/P“ a „25/30“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

Incresync 25 mg/45 mg potahované tablety
Kulaté bikonvexní červené potahované tablety (průměr přibližně 8,7 mm) s potiskem „A/P“ a „25/45“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Incresync je indikován jako druhá nebo třetí linie léčby dospělých pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu ve věku od 18 let:

- jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů (zejména obézních), kterým samotný pioglitazon neposkytuje dostatečnou kontrolu, a pro které je metformin nevhodný z důvodu kontraindikací nebo intolerance.

- v kombinaci s metforminem (tj. trojitá kombinovaná léčba) jako přidatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů (zejména obézních), kterým jejich maximální tolerovaná dávka metforminu a pioglitazonu neposkytuje dostatečnou kontrolu.

Navíc lze přípravek Incresync použít k náhradě jednosložkových tablet alogliptinu a pioglitazonu u dospělých pacientů ve věku od 18 let s diabetes mellitus 2. typu, kteří již jsou touto kombinací léčeni.

Po zahájení léčby přípravkem Incresync je potřeba za 3 až 6 měsíců provést kontrolu pacienta a posoudit odezvu na léčbu (např. snížení hodnoty HbA1c). U pacientů, u nichž se neprokáže odpovídající odezva, by měla být léčba přípravkem Incresync přerušena. Vzhledem k potenciálním rizikům delší léčby pioglitazonem je třeba, aby lékař při následujících kontrolách ověřil a přehodnotil, že přínos přípravku Incresync stále trvá (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Incresync je dostupný ve formě potahovaných tablet o síle 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg a 12,5 mg/30 mg pro různé režimy dávkování.

Dospělí (věk ≥ 18 let)
Dávku je potřeba nastavit individuálně na základě aktuálního režimu léčby pacienta.

U pacientů, kteří netolerují metformin nebo u kterých je metformin kontraindikován a kterým samotný pioglitazon neposkytuje dostatečnou kontrolu, je doporučená dávka přípravku Incresync jedna tableta 25 mg/30 mg nebo 25 mg/45 mg 1x denně podle již užívané dávky pioglitazonu.

U pacientů nedostatečně kontrolovaných duální léčbou pioglitazonem a maximální tolerovanou dávkou metforminu musí dávka metforminu zůstat zachována a přípravek Incresync je třeba podávat souběžně. Doporučená dávka je jedna tableta 25 mg/30 mg nebo 25 mg/45 mg 1x denně podle již užívané dávky pioglitazonu.

Opatrně je třeba postupovat, je-li alogliptin užíván v kombinaci s metforminem a thiazolidindionem, neboť u této trojkombinované léčby bylo zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). V případě hypoglykemie lze zvážit snížení dávky thiazolidindionu nebo metforminu.

U pacientů, kteří přecházejí z jednosložkových tablet alogliptinu a pioglitazonu, je třeba dávky alogliptinu a pioglitazonu nastavit tak, aby zůstaly zachovány již užívané denní dávky.

Maximální denní dávka
Maximální doporučená denní dávka 25 mg alogliptinu a 45 mg pioglitazonu nemá být překročena.

Zvláštní populace
Starší pacienti (věk ≥ 65 let)
Není potřeba žádná úprava dávky s ohledem na věk (viz bod 4.4). Pacientům v pokročilém věku by však kvůli možnému poklesu ledvinných funkcí v této věkové skupině měla být podávána konzervativní dávka alogliptinu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin
U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) > 50 až ≤ 80 ml/min) není potřeba žádná úprava dávky přípravku Incresync (viz bod 5.2).

Pacientům se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 30 až ≤ 50 ml/min) je třeba podávát polovinu doporučené dávky alogliptinu. Pacientům se středně těžkou poruchou ledvin (viz bod 5.2) se proto doporučuje užívat jednu tabletu 12,5 mg/30 mg 1x denně.

Incresync není doporučen pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu.

Před zahájením terapie přípravkem Incresync je doporučeno provést odpovídající vyšetření renálních funkcí a tato vyšetření pak provádět pravidelně (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater
Incresync nesmí být používán u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Incresync u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Incresync se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla. Tableta se polyká celá a zapije vodou.

V případě opomenutí dávky by si měl pacient tuto dávku vzít hned, jak si vzpomene. Dvojitá dávka se nemá užít v jednom dni.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo závažná hypersenzitivní reakce v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku nebo angioedému, na některý z inhibitorů dipeptidyl-peptidázy-4 (DPP-4) (viz bod 4.4 a 4.8)
- Srdeční selhání nebo jeho výskyt v anamnéze (stádia NYHA I až IV; viz bod 4.4)
- Porucha funkce jater (viz bod 4.4)
- Diabetická ketoacidóza
- Rakovina močového měchýře nebo její výskyt v anamnéze (viz bod 4.4)
- Nevyšetřená makroskopická hematurie (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

Incresync se nepoužívá u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu. Incresync není náhradou za inzulín u pacientů, jejichž stav vyžaduje podávání inzulínu.

Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může způsobit zadržování tekutin v těle, které může vést k exacerbaci nebo urychlení srdečního selhání. Při léčbě pacientů, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro rozvoj městnavého srdečního selhání (např. předcházející infarkt myokardu, symptomatické onemocnění koronární artérie nebo vyšší věk), musí lékař zahájit léčbu pioglitazonem nejnižší dostupnou dávkou a tuto dávku pak postupně zvyšovat. Pacienti musí být sledováni z hlediska známek a příznaků srdečního selhání, zvýšení tělesné hmotnosti nebo edému. Zejména se jedná o pacienty se sníženou srdeční rezervou. Byly hlášeny postmarketingové případy srdečního selhání při užívání pioglitazonu v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze. V případě užívání pioglitazonu

v kombinaci s inzulínem musí být pacienti sledováni z hlediska známek a příznaků srdečního selhání, růstu tělesné hmotnosti a edému. Protože jak inzulín, tak pioglitazon jsou spojeny se zadržováním tekutin v těle, může jejich souběžné podávání zvýšit riziko edému. Případy periferního edému a srdečního selhání byly také hlášeny po uvedení přípravku na trh u pacientů, kteří současně užívali pioglitazon a nesteroidní protizánětlivá antiflogistika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů COX-2. Pokud se vyskytnou jakékoli známky zhoršení srdečního stavu, musí být přípravek Incresync vysazen.

Byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků s pioglitazonem u pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus 2. typu a dřívějším závažnějším makrovaskulárním onemocněním. Ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární terapii byl po dobu 3,5 roku přidáván pioglitazon nebo placebo. Tato studie prokázala nárůst hlášených srdečních selhání, který ale nevedl k nárůstu mortality v této studii.

Starší pacienti

S ohledem na rizika spojená s věkem (zejména rakovina močového měchýře, fraktury a srdeční selhání spojené s pioglitazonovou složkou) je potřeba před i během léčby přípravkem Incresync u starších pacientů pečlivě zvážit poměr výhod a rizik.

Rakovina močového měchýře

Případy rakoviny močového měchýře byly hlášeny častěji v rámci metaanalýzy kontrolovaných klinických studií s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů; 0,15 %) než u kontrolních skupin (7 případů z 10 212 pacientů; 0,07 %) – HR = 2,64 (95 % CI 1,11 – 6,31, p = 0,029). Po vyloučení pacientů, u nichž byla expozice hodnoceného přípravku v době diagnózy rakoviny močového měchýře méně než jeden rok, zůstalo 7 případů (0,06 %) ve skupině léčené pioglitazonem a 2 případy (0,02 %) v kontrolní skupině. Epidemiologické studie také naznačily malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významné zvýšené riziko.

Před zahájením léčby přípravkem Incresync je potřeba posoudit rizikové faktory rakoviny močového měchýře (tato rizika zahrnují věk, kouření v anamnéze, expozici pracovnímu prostředí nebo chemoterapeutickým léčivým přípravkům, jako je např. cyklofosfamid, nebo předcházející radiační léčba v oblasti pánve). Před zahájením terapie je potřeba prověřit jakékoli známky makroskopické hematurie.

Pacienti musí být instruováni, aby ihned vyhledali pomoc svého lékaře, pokud se během léčby rozvine makroskopická hematurie, anebo se objeví jiné příznaky, jako např. dysurie nebo naléhavé urinární příhody.

Monitorování funkce jater

V rámci postmarketingových zkušeností s pioglitazonem byl vzácně hlášen výskyt hepatocelulární dysfunkce (viz bod 4.8). Po registraci léčivého přípravku byly v souvislosti s užíváním alogliptinu hlášeny případy poruchy jaterní funkce včetně jaterního selhání. Je proto doporučeno, aby byla u pacientů léčených přípravkem Incresync pravidelně prováděna kontrola hodnot jaterních enzymů. Kontrola hodnot jaterních enzymů musí být před zahájením léčby provedena u všech pacientů. U pacientů se zvýšenými výchozími hladinami jaterních enzymů (ALT > 2,5násobek horní hranice normy) nebo s jakýmikoli známkami onemocnění jater léčba přípravkem Incresync nemá být zahájena.

Po zahájení léčby s přípravkem Incresync je doporučena pravidelná kontrola hladiny jaterních enzymů na základě klinického posouzení. Pokud dojde během léčby ke zvýšení hladin ALT na 3násobek horní hranice normy, je potřeba co nejdříve znovu zkontrolovat hladiny jaterních enzymů. Pokud hladiny ALT zůstávají > 3násobek horní hranice normy, léčba musí být vysazena. Hladiny jaterních enzymů je potřeba zkontrolovat také pokud se u pacienta objeví příznaky naznačující dysfunkci jater, které mohou zahrnovat nevysvětlitelnou nauzeu, zvracení, abdominální bolest, únavu, anorexii a/nebo

tmavou moč. Rozhodnutí, zda pokračovat u pacienta s léčbou přípravkem Incresync, je třeba provést na základě klinického posouzení aktuálních laboratorních výsledků. V případě zjištění žloutenky je potřeba léčivý přípravek vysadit.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu je potřeba provést úpravu dávky alogliptinu, je doporučeno provést před zahájením léčby přípravkem Incresync odpovídající vyšetření renálních funkcí a tato vyšetření pak pravidelně opakovat (viz bod 4.2).

Incresync není doporučen pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu. Nejsou dostupné žádné informace o používání pioglitazonu a alogliptinu u pacientů na dialýze, a proto souběžné podávání alogliptinu a pioglitazonu nemá být u těchto pacientů používáno (viz body 4.2 a 5.2).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Klinické studie s pioglitazonem prokázaly zvýšení tělesné hmotnosti v závislosti na dávce, což mohlo být způsobeno ukládáním tuku a v některých případech spojeno se zadržováním tekutin v těle. V některých případech může být nárůst tělesné hmotnosti příznakem srdečního selhání, a proto je potřeba hmotnost pečlivě sledovat. Součástí léčby diabetu jsou dietní opatření. Pacienti musí být instruováni, aby důsledně dodržovali dietu s kontrolou kalorií.

Hematologie

Během léčby pioglitazonem se projevilo mírné snížení střední hodnoty hemoglobinu (relativní snížení 4 %) a hematokritu (relativní snížení 4,1 %) odpovídající hemodiluci. Obdobné změny byly pozorovány v rámci srovnávacích kontrolovaných studií s pioglitazonem i u pacientů léčených metforminem (relativní snížení hemoglobinu 3 – 4 % a hematokritu 3,6 – 4,1 %) a v menším rozsahu u pacientů léčených deriváty sulfonylurey a inzulínem (relativní snížení hemoglobinu 1 – 2 % a hematokritu 1 – 3,2 %).

Použití s jinými antidiabetiky a hypoglykemie

Vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie při podávání v kombinaci s metforminem lze ke snížení rizika hypoglykemie při této kombinované léčbě zvážit snížení dávky metforminu nebo pioglitazonové složky (viz bod 4.2).

Nehodnocené kombinace

Účinnost a bezpečnost přípravku Incresync v trojkombinaci s deriváty sulfonylurey nebyla stanovena, a proto se tento způsob podávání nedoporučuje.

Incresync nemá být používán v kombinaci s inzulínem, protože bezpečnost a účinnost této kombinace nebyla stanovena.

Poruchy oka

V souvislosti s thiazolidindiony, včetně pioglitazonu, byly po uvedení na trh hlášeny nově vzniklé nebo zhoršující se případy diabetického makulárního edému se sníženou ostrostí vidění. Mnoho z těchto pacientů hlásilo souběžný periferní edém. Není jasné, zda existuje přímá souvislost mezi pioglitazonem a makulárním edémem či nikoli, ale varovným signálem pro předepisujícího lékaře pro možný rozvoj makulárního edému je, pokud pacient užívající Incresync hlásí poruchy ostrosti vidění. V takovém případě je potřeba zvážit odeslání pacienta na oftalmologii.

Hypersenzitivní reakce

Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na inhibitory DPP-4, včetně anafylaktických reakcí, angioedému a exfoliativních poruch kůže včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme, a byly spontánně hlášeny po uvedení alogliptinu na trh. V klinických studiích zabývajících se alogliptinem byly popsány anafylaktické reakce s nízkou četností výskytu.

Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. V souhrnné analýze údajů z 13 studií je celkový poměr hlášení pankreatitidy u pacientů léčených 25 mg alogliptinu, 12,5 mg alogliptinu, aktivní kontrolou nebo placebem 2, 1, 1 a 0 příhod v uvedeném pořadí na 1 000 pacientoroků. V kardiovaskulární studii byl výskyt pankreatitidy při léčbě alogliptinem 3 příhody a u placeba 2 příhody na 1000 pacientoroků. Po uvedení na trh byly spontánně hlášeny nežádoucí účinky v podobě akutní pankreatitidy. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná abdominální bolest, která může vyzařovat do zad. Pokud je podezření na pankreatitidu, podávání přípravku Incresync by mělo být přerušeno; pokud je potvrzen výskyt akutní pankreatitidy, podávání přípravku Incresync nesmí být obnoveno. Opatrně je třeba postupovat u pacientů, kteří v minulosti prodělali pankreatitidu.

Bulózní pemfigoid

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kteří užívali inhibitory DPP-4 včetně alogliptinu, hlášeny případy bulózního pemfigoidu. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba alogliptin vysadit.

Ostatní

V souhrnné analýze nežádoucích účinků v podobě fraktur kostí z randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studií na více než 8 100 pacientech léčených pioglitazonem a více než 7 400 pacientech léčených komparátorem trvajících až 3,5 roku byl pozorován zvýšený výskyt fraktur kostí u žen.

Fraktury byly pozorovány u 2,6 % žen užívajících pioglitazon oproti 1,7 % žen léčených komparátorem. U mužů léčených pioglitazonem nebyl pozorován žádný nárůst četnosti zlomenin (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %).

Vypočítaný výskyt fraktur byl 1,9 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem a 1,1 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených kompáratorem. Pozorované navýšení rizika fraktury u žen v tomto datovém souboru pro pioglitazon je tedy 0,8 fraktur na 100 pacientoroků užívání.

V rámci 3,5 roku trvající studie PROactive zaměřené na kardiovaskulární rizika zaznamenalo frakturu 44/870 pacientek léčených pioglitazonem (5,1 %; 1,0 fraktura na 100 pacientoroků) oproti 23/905 pacientkám léčeným komparátorem (2,5 %; 0,5 fraktury na 100 pacientoroků). U mužů léčených pioglitazonem nebyl pozorován žádný nárůst četnosti zlomenin (1,7 %) oproti komparátoru (2,1 %).

Některé epidemiologické studie naznačují rovněž zvýšené riziko fraktur u mužů i žen. Riziko zlomenin má být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě pacientů Incresync (viz bod 4.8).

V důsledku zvýšené aktivity inzulínu může vést léčba pioglitazonem u pacientek se syndromem polycystických ovarií k obnovení ovulace. U těchto pacientek může vzniknout riziko otěhotnění. Pacientky je třeba upozornit na možné riziko otěhotnění, a pokud si přejí otěhotnět, nebo již otěhotněly, léčba přípravkem Incresync by měla být vysazena (viz bod 4.6).

Při souběžném podávání s inhibitory (např. gemfibrozil) nebo induktory (např. rifampicin) cytochromu P450 2C8 má být Incresync užíván s opatrností. Je potřeba pečlivě sledovat kontrolu glykemie. Je potřeba zvážit úpravu dávky pioglitazonu v rámci doporučeného dávkování nebo změny

v léčbě diabetu (viz bod 4.5).

Tablety přípravku Incresync obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání 25 mg alogliptinu jednou denně a 45 mg pioglitazonu jednou denně po dobu 12 dnů zdravým subjektům nemělo žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu, pioglitazonu nebo jejich metabolitů.

Specifické studie farmakokinetických lékových interakcí nebyly pro Incresync provedeny. Následující část popisuje interakce pozorované u jednotlivých složek přípravku Incresync (alogliptin/pioglitazon), jak byly uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Interakce s pioglitazonem

Souběžné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) vedlo k trojnásobnému zvýšení AUC pioglitazonu. Protože existuje možnost zvýšení nežádoucích účinků v souvislosti s dávkou, může být nutné snížit dávky pioglitazonu při souběžném podávání s gemfibrozilem. Je potřeba zvážit současné sledování kontroly glykemie (viz bod 4.4).

Souběžné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) vedlo ke snížení AUC pioglitazonu o 54 %. Při souběžném podávání rifampicinu může být potřebné zvýšit dávku pioglitazonu. Je potřeba zvážit současné sledování kontroly glykemie (viz bod 4.4).

Studie zaměřené na interakce prokázaly, že pioglitazon nemá relevantní vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenprokumonu nebo metforminu. Nezdá se, že by souběžné podávání pioglitazonu s deriváty sulfonylurey mělo vliv na farmakokinetiku derivátů sulfonylurey. Studie na člověku nenaznačují indukci hlavního indukovatelného cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. Studie *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici kteréhokoli podtypu cytochromu P450. Interakce s látkami metabolizovanými těmito enzymy, např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkových kanálů a inhibitory reduktázy HMGCoA, se nepředpokládají.

Vliv jiných léčivých přípravků na alogliptin

Alogliptin je primárně vylučován nezměněný v moči a metabolizmus enzymatickým systémem cytochromu (CYP) P450 je zanedbatelný (viz bod 5.2). Interakce s inhibitory CYP se tedy nepředpokládají a nebyly pozorovány.

Výsledky klinických interakčních studií také ukazují, že neexistují žádné klinicky relevantní účinky gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4), cyklosporinu (inhibitor p-glykoproteinu), voglibózy (inhibitor alfa-glukosidázy), digoxinu, metforminu, cimetidinu, pioglitazonu nebo atorvastatinu na farmakokinetiku alogliptinu.

Vliv alogliptinu na jiné léčivé přípravky

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v hladinách s doporučenou dávkou 25 mg alogliptinu neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP 450 (viz bod 5.2). Interakce se substráty izoforem CYP 450 se tedy nepředpokládají a nebyly prokázány. V rámci studií *in vitro* bylo zjištěno, že alogliptin není ani substrát, ani inhibitor klíčových transportérů spojených s dispozicí léčivé látky v ledvinách: organický aniontový transportér-1, organický aniontový transportér-3 nebo organický kationtový transportér-2 (OCT2). Kromě toho klinické údaje nenaznačují interakci s inhibitory nebo substráty

p-glykoproteinu.

V klinických studiích nebyl zjištěn relevantní vliv alogliptinu na farmakokinetiku kofeinu, (R)-warfarinu, pioglitazonu, glyburidu, tolbutamidu, (S)-warfarinu, dextromethorfanu, atorvastatinu, midazolamu, perorálního kontraceptiva (norethindron a ethinylestradiol), digoxinu, fexofenadinu, metforminu nebo cimetidinu a poskytuje tedy důkaz *in vivo* o nízkém sklonu k vzniku interakcí se substráty CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoproteinu a OCT2.

U zdravých subjektů neměl alogliptin žádný vliv na protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR) při souběžném podávání s warfarinem.

Kombinace alogliptinu s jinými antidiabetickými léčivými přípravky

Výsledky studií zaměřených na alogliptin prováděných s metforminem, pioglitazonem (thiazolidindion), voglibózou (inhibitor alfa-glukosidázy) a glyburidem (derivát sulfonylurey) neprokázaly žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Incresync těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech kombinovanou léčbou alogliptinem a pioglitazonem prokázaly reprodukční toxicitu (mírné zvýšení růstové retardace plodu a viscerálních změn plodu v souvislosti s pioglitazonem, viz bod 5.3). Přípravek Incresync by neměl být používán v těhotenství.

Riziko spojené s alogliptinem
Údaje o podávání alogliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Riziko spojené s pioglitazonem
Adekvátní údaje o bezpečnosti podávání pioglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ze studií na zvířatech s pioglitazonem byl patrný omezený růst plodu. Toto bylo možné přičíst účinkům pioglitazonu v podobě snižující se hyperinzulinémie matky a zvýšené inzulínové rezistence, která nastala během březosti, a tedy snížení dostupnosti metabolických substrátů pro růst plodu. Relevantnost takového mechanizmu u člověka je nejasná.

Kojení

Nebyly prováděny žádné studie na laktujících samicích zvířat s kombinací léčivých látek přípravku Incresync. Studie provedené s jednotlivými léčivými látkami prokázaly vylučování alogliptinu i pioglitazonu do mléka laktujících samic potkanů. Není známo, zda se alogliptin a pioglitazon vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Incresync.

Fertilita

Vliv přípravku Incresync na lidskou fertilitu nebyl studován. V rámci studií provedených na zvířatech s alogliptinem nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Studie fertility prováděné na zvířatech s pioglitazonem neprokázaly vliv na kopulaci, oplodnění nebo index fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Incresync nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně pacienti, kteří zjistí zhoršení vidění, musí být při řízení nebo používání strojů opatrní. Pacienti mají být

upozorněni na nebezpečí vzniku hypoglykemie, je-li Incresync užíván s jinými antidiabetickými léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hypoglykemii.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Akutní pankreatitida je závažným nežádoucím účinkem a je připisována alogliptinové složce přípravku Incresync (viz bod 4.4). Hypersenzitivní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu, anafylaktických reakcí a angioedému jsou závažné a jsou připisovány alogliptinové složce přípravku Incresync (viz bod 4.4). Další nežádoucí účinky, jako jsou infekce horních cest dýchacích, sinusitida, bolest hlavy, hypoglykemie, nauzea, zvýšení tělesné hmotnosti a edém, se mohou vyskytovat často (≥ 1/100 až < 1/10).

Klinické studie provedené k doložení účinnosti a bezpečnosti přípravku Incresync zahrnovaly souběžné podávání alogliptinu a pioglitazonu jako samostatné tablety. Nicméně výsledky studií bioekvivalence prokázaly, že potahované tablety Incresync jsou bioekvivalentí odpovídajícím dávkám alogliptinu a pioglitazonu podávaným souběžně ve formě samostatných tablet.

Poskytnuté informace jsou založeny na údajích získaných od celkem 3 504 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 1 908 pacientů léčených alogliptinem a pioglitazonem, kteří byli zahrnuti do 4 dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivně kontrolovaných klinických studií fáze 3. Tyto studie hodnotily účinky alogliptinu a pioglitazonu podávaných souběžně ke kontrole glykemie a jejich bezpečnost jako zahajovací kombinovaná léčba, jako duální léčba u pacientů původně léčených samotným pioglitazonem (s nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey), a přidané léčby k metforminu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů **Nežádoucí účinek**	**Četnost nežádoucích účinků**		
	Alogliptin	**Pioglitazon**	**Incresync**
Infekce a infestace			
infekce horních cest dýchacích	časté	časté	časté
zánět nosohltanu	časté		
sinusitida		méně časté	časté
Novotvary zhoubné, nezhoubné a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			
rakovina močového měchýře		méně časté	
Poruchy imunitního systému			
hypersenzitivita	není známo		
hypersenzitivita a alergické reakce		není známo	
Poruchy metabolismu a výživy			
hypoglykemie	časté		časté
Poruchy nervového systému			
bolest hlavy	časté		časté
hypestezie		časté	
insomnie		méně časté	
Poruchy oka			

Třída orgánových systémů **Nežádoucí účinek**	**Četnost nežádoucích účinků**		
	Alogliptin	**Pioglitazon**	**Incresync**
zhoršené vidění		časté	
makulární edém		není známo	
Gastrointestinální poruchy			
bolest břicha	časté		časté
gastroezofageální refluxní nemoc	časté		
průjem	časté		
dyspepsie			časté
nauzea			časté
akutní pankreatitida	není známo		
Poruchy jater a žlučových cest			
porucha funkce jater včetně jaterního selhání	není známo		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
svědění	časté		časté
vyrážka	časté		
exfoliativní kožní poruchy, např. Stevens-Johnsonův syndrom	není známo		
erythema multiforme	není známo		
angioedém	není známo		
kopřivka	není známo		
bulózní pemfigoid			není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
svalová bolest			časté
fraktury kostí		časté	
Poruchy ledvin a močových cest			
intersticiální nefritida			není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
periferní otoky			časté
zvýšení tělesné hmotnosti			časté
Vyšetření			
zvýšení tělesné hmotnosti		časté	
zvýšená hladina alaninaminotransferázy		není známo	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Spontánní postmarketingové hlášení hypersenzitivních reakcí u pacientů léčených pioglitazonem, včetně anafylaxe, angioedému a kopřivky.

Zhoršení vidění bylo hlášeno zejména na začátku léčby a má souvislost se změnami hladiny glukózy v krvi následkem krátkodobé změny turgoru a indexu lomu čočky, jak bylo pozorováno u jiných typů hypoglykemické léčby.

Výskyt edému byl hlášen v rámci kontrolovaných klinických studií u 6 – 9 % pacientů léčených pioglitazonem déle než 1 rok. Četnost výskytu edému ve skupinách léčených komparátorem (derivát sulfonylurey, metformin) byla 2 – 5 %. Hlášené případy edému byly obecně mírné až středně těžké a obvykle nevyžadovaly vysazení léčby.

Byla provedena souhrnná analýza nežádoucích účinků v podobě fraktur kostí z randomizovaných, komparátorem kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studií zahrnujících více než 8 100 pacientů ve skupinách léčených pioglitazonem a 7 400 pacientů ve skupinách léčených komparátorem, přičemž klinické studie trvaly až 3,5 roku. U žen léčených pioglitazonem byl pozorován vyšší výskyt fraktur (2,6 %) než u žen léčených komparátorem (1,7 %). U mužů léčených pioglitazonem nebyl pozorován žádný nárůst v četnosti zlomenin (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %).

V rámci 3,5 roku trvající studie PROactive zaznamenalo frakturu 44/870 pacientek léčených pioglitazonem (5,1 %) oproti 23/905 pacientkám léčených komparátorem (2,5 %). U mužů léčených pioglitazonem nebyl pozorován žádný nárůst v četnosti zlomenin (1,7 %) oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny zlomeniny kostí jak u mužů, tak u žen (viz bod 4.4).

Ve studiích kontrolovaných aktivním komparátorem byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti u pacientů, kterým byl podáván pioglitazon v monoterapii, 2 – 3 kg za jeden rok. To je srovnatelné s pozorováním u skupiny s aktivním komparátorem derivátem sulfonylurey. Ve studiích s kombinací vedlo přidání pioglitazonu k metforminu k průměrnému nárůstu tělesné hmotnosti 1,5 kg za jeden rok a při přidání k derivátu sulfonylurey byla tato hodnota 2,8 kg. Ve skupině léčené komparátorem vedlo přidání derivátu sulfonylurey k metforminu k průměrnému nárůstu hmotnosti 1,3 kg a přidání metforminu k derivátu sulfonylurey k průměrnému úbytku tělesné hmotnosti 1,0 kg.

V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt zvýšení ALT přesahující trojnásobek horní hranice normy stejný jako u placeba, ale nižší, než bylo pozorováno u skupin s komparátorem - metforminem nebo derivátem sulfonylurey. Léčba pioglitazonem vedla ke snížení průměrných hladin jaterních enzymů. Po uvedení přípravku na trh se vzácně vyskytly případy zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce. Ačkoli byly hlášeny velmi vzácné případy fatálních následků, kauzální souvislost nebyla dosud prokázána.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Incresync.

Alogliptin

Nejvyšší dávky alogliptinu podávané v rámci klinických studií byly jednorázové dávky 800 mg podávané zdravým subjektům a dávky 400 mg podávané jednou denně po dobu 14 dnů pacientům s diabetes mellitus 2. typu (ekvivalentní 32násobku, resp. 16násobku doporučené denní dávky 25 mg alogliptinu).

Pioglitazon

V rámci klinických studií užívali pacienti pioglitazon v dávkách vyšších, než je nejvyšší doporučená dávka 45 mg denně. Maximální dokumentované dávky 120 mg/den po dobu 4 dnů, dále 180 mg/den po dobu 7 dnů nebyly spojeny s žádnými symptomy.

U kombinace s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem se může vyskytnout hypoglykemie.

Léčba
V případě předávkování je potřeba provést příslušná podpůrná opatření podle klinického stavu pacienta.

Hemodialýzou se odstraní minimální množství alogliptinu (během 3hodinové hemodialýzy bylo odstraněno přibližně 7 % látky). Hemodialýza má tedy při předávkování malý klinický přínos. Zda alogliptin odstraní peritoneální dialýza, není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu; kombinace perorálních antidiabetik.

ATC kód: A10BD09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Incresync obsahuje dva antidiabetické léčivé přípravky s doplňujícím a odlišným mechanizmem účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: alogliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) a pioglitazon patřící do skupiny thiazolidindionů. Studie na zvířecích modelech diabetu prokázaly, že souběžná léčba alogliptinem a pioglitazonem přinesla aditivní i synergistické zlepšení kontroly glykemie, zvýšení pankreatického inzulínu a normalizovanou distribuci pankreatických beta-buněk.

Alogliptin
Alogliptin je silný a vysoce selektivní inhibitor DPP-4. Má více než 10000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k jiným příbuzným enzymům, včetně DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavní enzym, který se podílí na rychlé degradaci inkretinových hormonů – glukagonu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a na glukóze závislého inzulinotropního polypeptidu (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP). Tyto hormony se uvolňují ve střevech a jejich hladina se zvyšuje jako odpověď na příjem potravy. Oba zvyšují biosyntézu inzulínu a jeho sekreci z pankreatických beta buněk, hormon GLP-1 navíc ještě inhibuje sekreci glukagonu a tvorbu glukózy v játrech. Prostřednictvím glukózo-dependentního mechanizmu tak alogliptin zlepšuje kontrolu glykemie. Zároveň podporuje uvolňování inzulínu a potlačuje hladinu glukagonu, je-li hladina glukózy zvýšená.

Pioglitazon
Účinky pioglitazonu mohou být zprostředkovány snížením inzulínové rezistence. Zdá se, že pioglitazon účinkuje přes aktivaci specifických jaderných receptorů (gama receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu), což vede u zvířat ke zvýšené inzulínové senzitivitě jaterních buněk, tukových buněk a buněk kosterních svalů. Bylo prokázáno, že léčba pioglitazonem redukuje v případě inzulínové rezistence tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy.

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu se po léčbě pioglitazonem zlepšila kontrola glykemie nalačno a postprandiální glykemie. Zlepšení glykemické kontroly je spojeno se snížením koncentrací inzulínu v plazmě, a to nalačno i postprandiálních.

Analýza HOMA prokázala, že pioglitazon zlepšuje funkci beta-buněk a zvyšuje citlivost na inzulín. Dvouleté klinické studie podporují tento účinek.

V jednoletých klinických studiích pioglitazon trvale poskytoval statisticky významné snížení poměru albumin/kreatinin oproti výchozímu stavu.

V malé 18týdenní studii byly sledovány účinky pioglitazonu (45 mg v monoterapii vs. placebo) u pacientů s diabetem 2. typu. Užívání pioglitazonu bylo spojeno s výrazným nárůstem tělesné hmotnosti. Došlo k výraznému poklesu viscerálního tuku a zvýšení objemu extraabdominálního tuku. Obdobné změny v rozložení tělesného tuku při terapii pioglitazonem byly doprovázeny zlepšením inzulínové senzitivity. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a hladiny volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu doprovázené malým, klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu.

V rámci klinických studií v trvání do dvou let vedlo podávání pioglitazonu ke snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a ke zvýšení hladiny HDL cholesterolu v porovnání s placebem, metforminem nebo gliclazidem. Pioglitazon nezpůsobil statisticky významné zvýšení hladiny LDL cholesterolu v porovnání s placebem, ale současně bylo pozorováno jeho snížení

u metforminu a gliclazidu. Studie trvající 20 týdnů vedle snížení hladiny triglyceridů nalačno také prokázala, že pioglitazon svým účinkem na absorbované triglyceridy i triglyceridy syntetizované v játrech snížil výskyt postprandiální hypertriglyceridemie. Tyto účinky byly nezávislé na účincích pioglitazonu na glykemii a vykazovaly statisticky významnou odlišnost od glibenklamidu.

Klinická účinnost

Klinické studie provedené na doložení účinnosti přípravku Incresync zahrnovaly souběžné podávání alogliptinu a pioglitazonu jako samostatných tablet. Nicméně výsledky studií bioekvivalence prokázaly, že potahované tablety Incresync jsou bioekvivalentí odpovídajícím dávkám alogliptinu a pioglitazonu podávaným souběžně ve formě samostatných tablet.

Souběžné podávání alogliptinu a pioglitazonu bylo studováno v duální léčbě u pacientů původně léčených samotným pioglitazonem (s nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey) a v přidání k léčbě metforminem.

Podávání 25 mg alogliptinu pacientům s diabetes mellitus 2. typu přineslo maximální inhibici DPP-4 do 1 až 2 hodin a překročilo 93 % jak po podání jednorázové dávky 25 mg, tak i po dávkování jednou denně po dobu 14 dnů. Po podávání dávky po dobu 14 dnů zůstala inhibice DPP-4 nad 81 % po dobu 24 hodin. Když byly koncentrace postprandiální glukózy za 4 hodiny průměrovány přes snídani, oběd a večeři, vedlo 14 dnů léčby 25 mg alogliptinu k průměrné redukci korigované placebem oproti výchozímu stavu -35,2 mg/dl.

Jak samotná dávka 25 mg alogliptinu, tak i kombinace s 30 mg pioglitazonu prokázaly výrazný pokles hladiny postprandiální glukózy a postprandiálního glukagonu, zatímco hladiny postprandiálního aktivního GLP-1 v týdnu 16 v porovnání s placebem výrazně vzrostly ($p < 0,05$). Navíc 25 mg alogliptinu v monoterapii i v kombinaci s 30 mg pioglitazonu přineslo v porovnání s placebem statisticky významné ($p < 0,001$) snížení celkové hladiny triglyceridů v týdnu 16 při měření formou postprandiální inkrementální změny $AUC_{(0-8)}$ oproti placebu.

Celkem 3 504 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 1 908 pacientů léčených alogliptinem a pioglitazonem, bylo zahrnuto do 4 dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivně kontrolovaných klinických studiífáze 3 prováděných k vyhodnocení účinků souběžného podávání alogliptinu a pioglitazonu na kontrolu glykemie a jejich bezpečnost. Tyto studie zahrnovaly 312 pacientů léčených alogliptinem/pioglitazonem ve věku ≥ 65 let. Studie zahrnovaly 1 269 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin a 161 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených alogliptinem/pioglitazonem.

Léčba doporučenou denní dávkou 25 mg alogliptinu v kombinaci s pioglitazonem celkově zlepšila kontrolu glykemie. Tato skutečnost byla zjištěna klinicky relevantními a statisticky významnými sníženími hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a glukózy v plazmě nalačno v porovnání výchozího stavu a cílového parametru studie. Snížení hodnoty HbA1c bylo srovnatelné napříč různými podskupinami, včetně poruchy ledvin, věku, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti. Rozdíly mezi rasami (např. mezi bílou rasou a ostatními rasami) byly malé. Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s kontrolním vzorkem bylo pozorováno také bez ohledu na původní dávku léčivého přípravku ve výchozím stavu. Vyšší hodnota HbA1c ve výchozím stavu byla spojena s výraznějším snížením hodnoty HbA1c. Účinky alogliptinu na tělesnou hmotnost a hladinu lipidů byly obecně neutrální.

Alogliptin jako přídatná léčba k pioglitazonu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě pioglitazonem (průměrná dávka = 35,0 mg s nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnot HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placeba (tabulka 2). Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem nebo derivátem sulfonylurey. V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (34,0 %), dosáhlo významně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (49,2 %) v týdnu 26 ($p = 0,004$) cílové

hodnoty HbA1c ≤ 7,0 %.

Alogliptin jako přídatná léčba k pioglitazonu s metforminem
Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě 30 mg pioglitazonu v kombinaci s metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 867,9 mg) vedlo ke zlepšením oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c v týdnu 52, která byla jak non-inferiorní tak i superiorní než zlepšení dosažená léčbou 45 mg pioglitazonu v kombinaci s metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 847,6 mg, tabulka 3). Významná snížení hodnoty HbA1c pozorovaná při podávání 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metforminu byla stálá po celé období 52 týdnů léčby v porovnání s podáváním 45 mg pioglitazonu a metforminu ($p < 0,001$ ve všech sledovaných časových obdobích). Navíc průměrná změna hladiny glukózy v plazmě nalačno v týdnu 52 u 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metforminu oproti výchozímu stavu byla významně vyšší než změna u 45 mg pioglitazonu a metformin ($p < 0001$). Významně více pacientů, kteří dostali 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin (33,2 %), dosáhlo v týdnu 52 ($p < 0,001$) cílové hodnoty HbA1c ≤ 7,0 % v porovnání s pacienty, kteří dostávali 45 mg pioglitazonu a metformin (21,3 %).

Tabulka 2: Změna HbA1c (%) oproti výchozímu stavu při podávání 25 mg alogliptinu v týdnu 26
placebem kontrolované studie (FAS, LOCF)

Studie	**Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)**	**Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (SE)**	**Změna korigovaná placebem oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (2stranný 95 % CI)**
Přídatná kombinovaná léčba, placebem kontrolované studie			
25 mg alogliptinu jednou denně s pioglitazonem ± metformin nebo derivát sulfonylurey (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)

FAS = plný analytický soubor
LOCF = extrapolace posledních získaných údajů
† Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot
* Hodnota $p < 0,001$ v porovnání s placebem nebo placebem a kombinovanou léčbou

Tabulka 3: Změna HbA1c (%) oproti výchozímu stavu při podávání 25 mg alogliptinu u aktivně kontrolované studie (PPS, LOCF)			
Studie	**Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)**	**Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (SE)**	**Změna korigovaná léčbou oproti výchozí hodnotě v hladině HbA1c (%)† (1stranný CI)**
Studie s přídatnou kombinovanou léčbou			
25 mg alogliptinu jednou denně s pioglitazonem a metforminem proti titrační terapii pioglitazonem a metforminem			
Změna v týdnu 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (nekonečno; -0,35)
Změna v týdnu 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (nekonečno; -0,28)
PPS = soubor podle protokolu LOCF = použití poslední dostupné hodnoty * Statisticky doložena minimálně stejná a vyšší účinnost † Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot			

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Incresync není doporučen pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu (viz bod 4.2).

Starší pacienti (věk ≥ 65 let)
Účinnost a bezpečnost doporučených dávek alogliptinu a pioglitazonu v podskupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu a věkem ≥ 65 let byla přezkoumána a shledána v souladu s profilem získaným u pacientů ve věku < 65 let.

Klinická bezpečnost

Kardiovaskulární bezpečnost
V souhrnné analýze ze 13 studií byla celková incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody u pacientů léčených 25 mg alogliptinu srovnatelná s aktivní kontrolou nebo placebem.

Kromě toho proběhla prospektivní randomizovaná studie kardiovaskulární bezpečnosti, do níž se zapojilo 5 380 pacientů s vysokým základním kardiovaskulárním rizikem. Hodnocen byl vliv alogliptinu ve srovnání s placebem (přidaných ke standardní péči) na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE), které zahrnovaly dobu do prvního výskytu jakékoli příhody složeného parametru tvořeného úmrtím z kardiovaskulárních příčin, nefatálním infarktem myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodou u pacientů s nedávnou (v posledních 15-90 dnech) akutní koronární příhodou. Při vstupu do studie činil průměrný věk pacientů 61 let, délka trvání diabetu 9,2 let a průměrná hladina HbA1c 8,0 %.

Studie prokázala, že alogliptin nezvýšil riziko výskytu MACE oproti placebu (poměr rizik: 0,96; jednostranný 99 % interval spolehlivosti: 0-1,16). Ve skupině s alogliptinem se MACE vyskytly u 11,3 % pacientů, ve skupině s placebem pak u 11,8 % pacientů.

Tabulka 4. MACE hlášené v kardiovaskulární studii		
	Počet pacientů (%)	
	Alogliptin 25 mg	**Placebo**
	n = 2 701	n = 2 679
Primární složený cílový parametr (první výskyt úmrtí z KV příčin, nefatálního IM či cévní mozkové příhody)	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nefatální infarkt myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatální cévní mozková příhoda	29 (1,1)	32 (1,2)
* Celkově (bez ohledu na příčinu) zemřelo 153 pacientů (5,7 %) ve skupině s alogliptinem a 173 pacientů (6,5 %) ve skupině s placebem		

K příhodě v rámci sekundárního složeného cílového parametru MACE (první výskyt jakéhokoli z následujících parametrů: úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda a urgentní revaskularizace kvůli nestabilní angině pectoris) došlo u 703 pacientů. Ve skupině s alogliptinem došlo k této příhodě u 12,7 % (344) pacientů, ve skupině s placebem pak u 13,4 % (359) pacientů (poměr rizik = 0,95; jednostranný 99 % interval spolehlivosti: 0-1,14).
V kontrolovaných klinických studiích byla četnost hlášení srdečního selhání při léčbě pioglitazonem stejná jako v případě skupin léčených placebem, metforminem a derivátem sulfonylurey. V případě kombinované léčby s inzulínem se ale četnost zvýšila. Ve výstupu studie u pacientů s dřívějším závažným makrovaskulárním onemocněním byla zjištěna četnost těžkého srdečního selhání s pioglitazonem o 1,6 % vyšší než v případě placeba, když byly tyto přípravky přidány k léčbě zahrnující inzulín. Tato skutečnost nicméně nevedla ke zvýšení mortality v rámci studie. Případy srdečního selhání byly hlášeny vzácně po uvedení pioglitazonu na trh, byly ale hlášeny častěji při užívání pioglitazonu v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

V rámci studie PROactive zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků bylo randomizováno 5 238 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a dřívějším závažným makrovaskulárním onemocněním do skupin pro užívání pioglitazonu nebo placeba jako přidání ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární léčbě po dobu až 3,5 roku. Studovaná populace měla průměrný věk 62 let, průměrná doba trvání diabetu byla 9,5 roku. Přibližně jedna třetina pacientů dostávala inzulín v kombinaci s metforminem a/nebo derivátem sulfonylurey. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří prodělali jeden nebo několik z následujících stavů: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní koronární intervence nebo koronární arteriální bypass, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo ischemická choroba dolních končetin. Téměř polovina pacientů prodělala v minulosti infarkt myokardu a přibližně 20 % prodělalo cévní mozkovou příhodu. Přibližně polovina populace ve studii splnila alespoň dvě kritéria kardiovaskulární anamnézy. Téměř všechny subjekty (95 %) užívaly kardiovaskulární přípravky (beta blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzym (ACE), antagonisty angiotensinu II, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, kyselinu acetylsalicylovou, statiny, fibráty).

Ačkoli studie selhala z hlediska primárních cílových parametrů, což byly kombinace případů mortality z jakýchkoli příčin, nefatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, akutního koronárního syndromu, velká amputace dolních končetin, koronární revaskularizace a revaskularizace nohy, výsledky naznačují, že z dlouhodobého hlediska neexistují žádné obavy ohledně používání pioglitazonu ve vztahu ke stavu kardiovaskulárního systému. Došlo ale ke zvýšení četnosti výskytu edému, nárůstu hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality následkem srdečního selhání.

Hypoglykemie
V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů

léčených 25 mg alogliptinu nižší, než u pacientů léčených 12,5 mg alogliptinu, s aktivní kontrolou nebo placebem (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a 6,2 % v uvedeném pořadí). Většina těchto epizod měla mírnou až střední intenzitu. Celkový výskyt epizod těžké hypoglykemie byl u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nebo 12,5 mg alogliptinu srovnatelný, a byl nižší než výskyt u pacientů léčených s aktivní kontrolou nebo placebem (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a 0,4 % v uvedeném pořadí). V prospektivní, randomizované, kontrolované kardiovaskulární studii byl výskyt hypoglykemie hlášený zkoušejícími u alogliptinu (6,7 %) podobný hodnotám u placeba (6,5 %); přípravky byly podávány jako přídatná léčba ke standardní péči.

Klinická studie s alogliptinem jako přídatnou léčbou k pioglitazonu prokázala, že nedochází k žádnému klinicky relevantnímu zvýšení výskytu hypoglykemie v porovnání s placebem. Četnost výskytu hypoglykemie byla vyšší než v případě použití alogliptinu v trojkombinaci s pioglitazonem a metforminem (oproti aktivní kontrole). Tato skutečnost byla pozorována i s dalšími inhibitory DPP-4.

Pacienti (věk ≥ 65 let) s diabetes mellitus 2. typu jsou považováni za náchylnější k hypoglykemickým epizodám než pacienti ve věku < 65 let. V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů ve věku ≥ 65 let léčených 25 mg alogliptinu (3,8 %) podobná jako u pacientů ve věku < 65 let (3,6 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Incresync u všech podskupin pediatrické populace v léčbě onemocnění diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Výsledky studií bioekvivalence na zdravých subjektech prokázaly, že potahované tablety Incresync jsou bioekvivalentní odpovídajícím dávkám alogliptinu a pioglitazonu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Souběžné podávání 25 mg alogliptinu jednou denně a 45 mg pioglitazonu jednou denně po dobu 12 dnů zdravým subjektům nemělo žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu, pioglitazonu, nebo jejich metabolitů.

Podávání přípravku Incresync s jídlem nevedlo k žádné změně v celkové expozici alogliptinu nebo pioglitazonu. Incresync lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Následující část popisuje farmakokinetické vlastnosti jednotlivých složek přípravku Incresync (alogliptin/pioglitazon), jak byly uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Alogliptin

Farmakokinetika alogliptinu byla podobná u zdravých subjektů i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Absorpce
Absolutní biologická dostupnost alogliptinu je přibližně 100 %.

Podávání s velmi tučným jídlem nevedlo k žádné změně v celkové nebo maximální hladině alogliptinu. Alogliptin lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po podání jednotlivých perorálních dávek do 800 mg zdravým subjektům byl alogliptin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo za 1 až 2 hodiny (medián T_{max}) po podání dávky.

U zdravých subjektů ani u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebyla pozorována žádná klinicky

relevantní akumulace po podání několika dávek.

Celková i maximální expozice alogliptinu proporcionálně narůstala napříč jednorázovými dávkami od 6,25 mg do 100 mg alogliptinu (pokrývá terapeutický rozsah dávek). Mezisubjektový variační koeficient pro AUC alogliptinu byl malý (17 %).

Distribuce
Po jedné intravenózní dávce 12,5 mg alogliptinu zdravým subjektům byl distribuční objem během terminální fáze 417 l, což naznačuje, že léčivá látka je dobře distribuována do tkání.

Alogliptin je vázán z 20 - 30 % na plazmatické proteiny.

Biotransformace
Alogliptin nepodléhá extenzivnímu metabolizmu, 60 až 70 % dávky je vylučováno močí jako nezměněná léčivá látka.

Dva méně významné metabolity byly detekovány po podání perorální dávky [^{14}C] alogliptinu: N-demetylovaný alogliptin, M-I (< 1 % původní látky) a N-acetylovaný alogliptin, M-II (< 6 % původní látky). M-I je aktivní metabolit a jde o vysoce selektivní DPP-4 inhibitor podobný alogliptinu. M-II nevykazuje žádnou inhibiční aktivitu vzhledem k DPP-4 nebo jiným enzymům příbuzným DPP. Údaje *in vitro* naznačují, že k limitovanému metabolizmu alogliptinu přispívá CYP2D6 a CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v koncentracích dosahovaných při podávání doporučené dávky 25 mg alogliptinu neindukuje CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP2C9 a nezpůsobuje inhibici CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4. Studie *in vitro* ukázaly, že alogliptin působil jako mírný induktor CYP3A4, ve studiích *in vivo* se ale indukce CYP3A4 alogliptinem neprokázala.

Ve studiích *in vitro* se neprokázalo, že by alogliptin působil jako inhibitor renálních transportérů OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptin se vyskytuje převážně jako (R)-enanciomer (> 99 %) a prochází mírnou nebo nechirální konverzí *in vivo* na (S)-enanciomer. (S)-enanciomer není v terapeutických dávkách detekovatelný.

Eliminace
Alogliptin byl eliminován s průměrným terminálním poločasem ($T_{1/2}$) přibližně 21 hodin.

Po podání perorální dávky [^{14}C] alogliptinu bylo 76 % celkové radioaktivity eliminováno v moči a 13 % bylo vyloučeno ve stolici.

Průměrná renální clearance alogliptinu (170 ml/min) byla vyšší než průměrná předpokládaná rychlost glomerulární filtrace (přibližně 120 ml/min), což naznačuje určité aktivní vylučování ledvinami.

Časová závislost
Celková expozice ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptinu po podání jedné dávky byla obdobná jako expozice během jednoho dávkového intervalu ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dnech dávkování jednou denně. To naznačuje, že neexistuje žádná časová závislost v kinetice alogliptinu po podání více dávek.

Zvláštní populace
Pacienti s poruchou funkce ledvin
Jednotlivá dávka 50 mg alogliptinu byla podávána 4 skupinám pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin (CrCl s použitím metody Cockcrofta a Gaulta): mírná porucha (CrCl = > 50 až ≤ 80 ml/min), středně těžká porucha (CrCl = ≥ 30 až ≤ 50 ml/min), těžká porucha (CrCl = < 30 ml/min) a terminální renální selhání vyžadující hemodialýzu.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin byl u alogliptinu pozorován nárůst AUC přibližně 1,7x. Protože distribuce hodnot AUC alogliptinu u těchto pacientů měla stejný rozsah jako u kontrolních subjektů, není potřeba u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin žádná úprava dávky alogliptinu (viz bod 4.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím hemodialýzu bylo pozorováno zvýšení systémové expozice alogliptinu přibližně 2x a 4x v uvedeném pořadí. (Pacienti s terminálním renálním selháním absolvovali hemodialýzu ihned po podání dávky alogliptinu. Na základě průměrných koncentrací dialyzátu bylo během 3hodinové hemodialýzy odstraněno přibližně 7 % léčivé látky.) Z důvodu dodržení srovnatelných systémových expozic alogliptinu pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin je nutné, aby byly pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím hemodialýzu podávány nižší dávky alogliptinu (viz výše a bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater
Celková expozice alogliptinu byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 10 % nižší a maximální expozice byla přibližně o 8 % nižší v porovnání s kontrolními subjekty. Závažnost těchto snížení nebyla považována za klinicky relevantní. Proto není u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater potřeba žádná úprava dávky alogliptinu (klasifikace podle Childa a Pugha 5 až 9). U pacientů s těžkou poruchou jater (klasifikace podle Childa a Pugha > 9) nebyly účinky alogliptinu studovány.

Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost
Věk (65 – 81 let), pohlaví, rasa (bílá, černá, asijská) a tělesná hmotnost neměly žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu. Není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
Farmakokinetika alogliptinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Pioglitazon

Absorpce
Po perorálním podání dochází k rychlé absorpci pioglitazonu a maximálních koncentrací nezměněného pioglitazonu v séru je obvykle dosaženo 2 hodiny po podání. Pro dávky od 2 – 60 mg byly pozorovány poměrné nárůsty koncentrace v séru. Ustáleného stavu (steady-state) je dosaženo po 4 – 7 dnech užívání. Opakované podávání dávky nevede k akumulaci léčivé látky nebo metabolitů. Absorpce není ovlivňována příjmem potravy. Absolutní biologická dostupnost přesahuje 80 %.

Distribuce
Předpokládaný distribuční objem u člověka je 19 l.

Pioglitazon a všechny aktivní metabolity jsou rozsáhle vázány na plazmatický protein (> 99 %).

Biotransformace
Pioglitazon prochází rozsáhlou metabolizací v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin. To se děje převážně prostřednictvím cytochromu P450 2C8, i když v menším rozsahu se mohou podílet i další izoformy. Aktivní jsou tři ze šesti identifikovaných metabolitů pioglitazonu (M-II, M-III a M-IV). Pokud vezmeme v úvahu aktivitu, koncentraci a proteinové vazby, pak k účinnosti přispívají pioglitazon a metabolit M-III rovným dílem. Když vycházíme z tohoto předpokladu, pak podíl M-IV na účinnost je přibližně trojnásobkem účinnosti pioglitazonu, zatímco relativní účinnost M-II je minimální.

Studie *in vitro* neprokázaly, že by pioglitazon inhiboval některý podtyp cytochromu P450. U člověka nedochází k indukci hlavních indukovatelných izoenzymů P450 1A, 2C8/9 a 3A4.

Studie zaměřené na interakce prokázaly, že pioglitazon nemá relevantní vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenprokumonu nebo metforminu. Pro souběžné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) je hlášeno zvýšení, resp. snížení koncentrace pioglitazonu v séru (viz bod 4.5).

Eliminace
Po perorálním podání radioaktivně značeného pioglitazonu u člověka byla většina radioaktivity vyloučena ve stolici (55 %) a menší část pak v moči (45 %). U zvířat bylo možné detekovat v moči i ve stolici jen malé množství nezměněného pioglitazonu. Střední poločas eliminace ze séra u člověka pro nezměněný pioglitazon je 5 až 6 hodin a pro úhrn aktivních metabolitů činí 16 až 23 hodin.

Zvláštní populace
Pacienti s poruchou funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou koncentrace pioglitazonu a jeho metabolitů v séru nižší, než koncentrace u subjektů s normální funkcí ledvin, ale perorální clearance původní látky je podobná. Koncentrace volného (nevázaného) pioglitazonu tedy zůstává nezměněna (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater
Celková koncentrace pioglitazonu v séru zůstává nezměněna, ale zvyšuje se objem distribuce. Vnitřní clearance se tedy snižuje a podíl nevázané frakce pioglitazonu se současně zvyšuje (viz bod 4.2).

Starší pacienti (věk ≥ 65 let)
Farmakokinetika ustáleného stavu (steady-state) je u pacientů ve věku 65 let a starších podobná jako u mladých subjektů (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
Farmakokinetika pioglitazonu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Incresync

Zvláštní populace
Pacienti s poruchou funkce ledvin
Pacientům se středně těžkou poruchou funkce ledvin má být přípravek Incresync 12,5 mg/30 mg podáván jednou denně. Incresync se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou ledvin nebo terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není úprava dávky přípravku Incresync nutná (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater
Vzhledem k obsahu pioglitazonu nemá být Incresync používán u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinací látek obsažených v přípravku Incresync byly provedeny studie na zvířatech v trvání až 13 týdnů.

Souběžná léčba alogliptinem a pioglitazonem nevykázala nové příznaky toxicity, ani nezpůsobovala exacerbaci jakýchkoli nálezů souvisejících s pioglitazonem. Nebyly pozorovány žádné účinky na toxikokinetiku kterékoli ze složek.

Kombinovaná léčba s alogliptinem a pioglitazonem u březích potkanů mírně zesílila účinky na plod související s pioglitazonem v podobě růstové retardace a viscerálních změn, ale nezpůsobovala embryofetální mortalitu nebo teratogenitu.

Následující údaje jsou poznatky ze studií provedených s alogliptinem nebo pioglitazonem samostatně.

Alogliptin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dávka, při které ještě nebyl pozorován nežádoucí účinek (NOAEL) ve studiích toxicity v trvání až 26, resp. 39 týdnů s opakovanou dávkou na potkanech a psech ukázala expoziční limity, které byly přibližně 147-, resp. 227-násobkem expozice u člověka při doporučené denní dávce 25 mg alogliptinu.

Alogliptin nevykazoval genotoxicitu ve standardní sadě studií genotoxicity *in vitro* a *in vivo*.

Alogliptin nevykazoval kancerogenitu ve studiích kancerogenity trvajících 2 roky prováděných na potkanech a myších. V močovém měchýři potkaních samců byla při nejnižších podávaných dávkách (27násobně vyšší expozice než u člověka) pozorována minimální až mírná jednoduchá tranzitorní buněčná hyperplazie, avšak nebyla jasně stanovena dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL).

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky alogliptinu na fertilitu, schopnost reprodukce nebo raný embryonální vývoj u potkanů až do systémové expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené dávce. Ačkoli fertilita nebyla narušena, byl pozorován mírný statistický nárůst počtu abnormálních spermií u samců při expozici výrazně převyšující expozici u člověka při doporučené dávce.

U potkanů se vyskytl přechod alogliptinu přes placentu.

Alogliptin nebyl teratogenní u potkanů nebo králíků při systémové expozici při dávkách NOAEL výrazně přesahujících expozici u člověka při doporučené dávce. Vyšší dávky alogliptinu nebyly teratogenní, ale vyvolaly mateřskou toxicitu a byly spojeny se zpožděnou a/nebo nedostatečnou osifikací kostí a sníženou tělesnou hmotností plodu.

Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u potkanů expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené dávce nenarušily vývoj embrya, ani nenarušily růst a vývoj potomstva. Vyšší dávky alogliptinu vedly ke snížení tělesné hmotnosti potomstva a způsobily několik vývojových účinků považovaných za sekundární k nízké tělesné hmotnosti.

Studie prováděné na laktujících samicích potkanů naznačují, že se alogliptin vylučuje do mléka.

Nebyly pozorovány žádné vlivy spojené s alogliptinem u mláďat potkanů po opakovaném podávání dávky po dobu 4 a 8 týdnů.

Pioglitazon

V toxikologických studiích se po opakovaném podávání dávek myším, potkanům, psům a opicím projevily následující vlivy: expanze plazmatického objemu s hemodilucí, anémie a reverzibilní excentrická hypertrofie srdce. Navíc byla pozorována zvýšená depozice a infiltrace tuků. Tyto nálezy byly pozorovány napříč druhy zvířat pro plazmatické koncentrace menší nebo rovné 4násobku klinické expozice. Ze studií na zvířatech s pioglitazonem bylo patrné omezení růstu plodu. Toto bylo přičteno účinkům pioglitazonu v podobě snížení hyperinzulinémie matky a zvýšené inzulínové rezistence, která nastala během březosti, a tedy snížení dostupnosti metabolických substrátů pro růst plodu.

Pioglitazon nevykazoval genotoxický potenciál v komplexním souboru pro stanovení genotoxicity *in vivo* a *in vitro*. U potkanů léčených pioglitazonem po dobu až 2 let byla zřejmá zvýšená četnost výskytů hyperplazie (samci i samice) a tumorů (samci) epitelu močového měchýře.

Jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odezvu u samců potkana se předpokládá vytvoření a přítomnost urinárních konkrementů s následným drážděním a hyperplazií. Studie těchto mechanických příčin prováděná u samců potkana po dobu 24 měsíců prokázala, že podávání

pioglitazonu vedlo ke zvýšené četnosti výskytu hyperplastických změn na močovém měchýři. Acidifikace dietou se četnost výskytu tumorů výrazně snížila, ale jejich výskyt neodstranila. Přítomnost mikrokrystalů vedla k exacerbaci hyperplastické odezvy, ale nebyla považována za primární příčinu hyperplastických změn. Nelze vyloučit relevantnost tumorigenních nálezů u samců potkana pro člověka.

U myší nebyla zaznamenána tumorigenní odezva u žádného pohlaví. U psů ani opic léčených pioglitazonem po dobu až 12 měsíců nebyla hyperplazie močového měchýře pozorována.

Ve zvířecím modelu familiární adenomatózní polypózy vedla léčba dalšími dvěma různými thiazolidindiony ke zvýšení mnohočetnosti tumoru v tlustém střevě. Význam tohoto zjištění není znám.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Nepředpokládá se žádný vliv na životní prostřední následkem klinického použití pioglitazonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Monohydrát laktózy

Potahová vrstva

12,5 mg/30 mg potahované tablety	**25 mg/30 mg potahované tablety**	**25 mg/45 mg potahované tablety**
Hypromelóza	Hypromelóza	Hypromelóza
Mastek	Mastek	Mastek
Oxid titaničitý (E171)	Oxid titaničitý (E171)	Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000
Červený oxid železitý (E172)	Červený oxid železitý (E172)	Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)	Žlutý oxid železitý (E172)	

Potiskový inkoust

12,5 mg/30 mg potahované tablety	**25 mg/30 mg potahované tablety**	**25 mg/45 mg potahované tablety**
Šelak	Šelak	Šelak
Červený oxid železitý (E172)	Černý oxid železitý (E172)	Černý oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk		
Glycerol-monooleát		

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nylon/Al/polyvinylchlorid (PVC) blistr s hliníkovou protlačovací krycí fólií. Velikosti balení po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/13/842/031
EU/1/13/842/032
EU/1/13/842/033
EU/1/13/842/034
EU/1/13/842/035
EU/1/13/842/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Incresync 25 mg/30 mg potahované tablety

alogliptinum/pioglitazonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alogliptinum 25 mg (jako alogliptini benzoas) a pioglitazonum 30 mg (jako pioglitazoni hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Viz příbalová informace pro bližší údaje.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Incresync 25 mg/30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Incresync 25 mg/30 mg tablety

alogliptinum/pioglitazonum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Incresync 25 mg/45 mg potahované tablety

alogliptinum/pioglitazonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alogliptinum 25 mg (jako alogliptini benzoas) a pioglitazonum 45 mg (jako pioglitazoni hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Viz příbalová informace pro bližší údaje.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Incresync 25 mg/45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Incresync 25 mg/45 mg tablety

alogliptinum/pioglitazonum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Incresync 12,5 mg/30 mg potahované tablety

alogliptinum/pioglitazonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alogliptinum 12,5 mg (jako alogliptini benzoas) a pioglitazonum 30 mg (jako pioglitazoni hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Viz příbalová informace pro bližší údaje.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Incresync 12,5 mg/30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Incresync 12,5 mg/30 mg tablety

alogliptinum/pioglitazonum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Incresync 12,5 mg/30 mg potahované tablety
Incresync 25 mg/30 mg potahované tablety
Incresync 25 mg/45 mg potahované tablety
alogliptinum/pioglitazonum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Incresync a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Incresync užívat
3. Jak se přípravek Incresync užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Incresync uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Incresync a k čemu se používá

Co je Incresync
Incresync obsahuje dvě různé léčivé látky nazývané alogliptin a pioglitazon v jedné tabletě:

- alogliptin patří do skupiny léčivých látek nazývaných inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidylpeptidázy-4). Alogliptin zvyšuje hladiny inzulínu v těle po jídle a snižuje množství cukru v těle.
- pioglitazon patří do skupiny léčivých látek nazývaných thiazolidindiony. Pomáhá Vašemu tělu lépe využívat vlastní inzulín.

Obě tyto skupiny léčivých látek jsou „perorální antidiabetika“.

K čemu se přípravek Incresync používá
Incresync se používá ke snížení hladiny krevního cukru u dospělých pacientů trpících diabetem (cukrovkou) 2. typu. Diabetes 2. typu se také nazývá non-inzulin-dependentní diabetes mellitus nebo NIDDM.

Incresync se užívá, pokud není možné krevní cukr odpovídajícím způsobem kontrolovat pomocí diety, fyzické aktivity a jiných perorálních (užívaných ústy) antidiabetik, jako je pioglitazon nebo pioglitazon a metformin užívaný společně. Za 3 až 6 měsíců po zahájení léčby Váš lékař zkontroluje, zda Incresync správně účinkuje.

Pokud již užíváte alogliptin a pioglitazon ve formě samostatných tablet, Incresync je dokáže nahradit jedinou tabletou.

Je důležité i nadále dodržovat dietu a cvičení doporučená Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Incresync užívat

Neužívejte přípravek Incresync
- jestliže jste alergický(á) na alogliptin, pioglitazon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste někdy v minulosti měl(a) závažnou alergickou reakci na jiný podobný přípravek, který užíváte ke kontrole hladiny cukru v krvi. Závažná alergická reakce se může projevit například vyrážkou, vystouplými červenými pupínky na kůži (kopřivkou) nebo otokem obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, který může způsobit potíže při dýchání nebo polykání. Dále se může projevit například svěděním po celém těle a pocitem horka, který postihuje zejména pokožku hlavy, ústa, krk, dlaně a chodidla (tzv. Stevens-Johnsonův syndrom).
- jestliže trpíte srdečním selháním nebo jste ho v minulosti měl(a).
- jestliže trpíte onemocněním jater.
- jestliže trpíte diabetickou ketoacidózou (závažná komplikace nedostatečně kontrolovaného diabetu). Mezi příznaky patří nadměrná žízeň, časté močení, nechutenství, pocit na zvracení nebo zvracení a rychlá ztráta tělesné hmotnosti.
- jestliže máte rakovinu močového měchýře, nebo jste ji v minulosti měl(a).
- jestliže máte krev v moči a Váš lékař ještě neprovedl vyšetření. Neužívejte Incresync a navštivte svého lékaře, aby co nejdříve provedl vyšetření moči.

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Incresync se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže trpíte diabetem 1. typu (Vaše tělo netvoří inzulín).
- jestliže užíváte antidiabetický léčivý přípravek známý jako derivát sulfonylurey (např. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) nebo inzulín.
- pokud trpíte srdečním onemocněním nebo zadržováním tekutin v těle. Pokud užíváte protizánětlivé léky, které mohou rovněž způsobit zadržování tekutin a otoky, musíte také informovat lékaře.
- jste-li starší a používáte inzulín, protože u Vás může hrozit zvýšené riziko srdečních potíží.
- pokud máte potíže s játry nebo ledvinami. Než začnete užívat tento léčivý přípravek, bude Vám odebrán vzorek krve ke kontrole funkce jater a ledvin. Tyto kontroly mohou být pravidelně opakovány. Trpíte-li onemocněním ledvin, může Vám lékař snížit dávku přípravku Incresync.
- pokud trpíte určitým typem diabetického onemocnění očí nazývaným makulární edém (otok zadní části oka).
- pokud máte cysty na vaječnících (syndrom polycystických ovarií). Může se vyskytnout zvýšené riziko otěhotnění, protože při užívání přípravku Incresync můžete znovu ovulovat. Pokud se Vás tato situace týká, užívejte odpovídající antikoncepci pro vyloučení neplánovaného otěhotnění.
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) onemocnění slinivky břišní.

Krevní testy mohou vykazovat mírné změny v počtu krvinek. Váš lékař s Vámi může výsledky prodiskutovat.

U pacientů a zvláště u žen užívajících pioglitazon byl pozorován vyšší výskyt zlomenin kostí. Lékař tuto skutečnost zohlední při Vaší léčbě diabetu.

Pokud se Vám na kůži začnou tvořit puchýře, kontaktujte svého lékaře, protože to může být známka onemocnění zvaného bulózní pemfigoid. Lékař Vás může požádat, abyste alogliptin přestal(a) užívat.

Děti a dospívající
Nedoporučuje se používat přípravek Incresync u dětí a dospívajících mladších 18 let z důvodu nedostatku údajů pro tyto pacienty.

Další léčivé přípravky a Incresync
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neodkladně sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, zda užíváte některé z následujících léčiv:
- gemfibrozil (používá se ke snížení hladiny cholesterolu)
- rifampicin (používá se k léčbě tuberkulózy a dalších infekcí)

Hladina cukru ve Vaší krvi bude překontrolována a možná bude potřeba změnit dávkování přípravku Incresync.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Nejsou žádné zkušenosti s používáním přípravku Incresync u těhotných nebo kojících žen. Přípravek Incresync byste neměla užívat v těhotenství nebo při kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Při užívání léčivého přípravku můžete zaznamenat zhoršené vidění. Pokud se tak stane, neřiďte dopravní prostředky, nepoužívejte nářadí a neobsluhujte stroje. Užívání přípravku Incresync v kombinaci s jinými léky proti cukrovce může způsobit nízkou hladinu krevního cukru (tzv. hypoglykemii), která může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Incresync obsahuje laktózu
Pokud vám Váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se na svého lékaře dříve, než začnete Incresync užívat.

Incresync obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Incresync užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař Vám také sdělí, jakou dávku přípravku Incresync máte užívat a zda je potřeba změnit dávkování jiných léčivých přípravků, které užíváte.

Maximální doporučená denní dávka je jedna tableta o síle 25 mg/45 mg.

Přípravek Incresync se užívá jednou denně. Polkněte celou tabletu (tablety) a zapijte vodou. Tento léčivý přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud máte problémy s ledvinami, může Vám lékař předepsat nižší dávku.

Pokud máte diabetickou dietu, pokračujte v jejím dodržování i během užívání přípravku Incresync.

Vaši tělesnou hmotnost je třeba kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud se Vaše hmotnost zvyšuje, sdělte to svému lékaři.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Incresync, než jste měl(a)
Jestliže jste užil(a) více tablet než jste měl(a), nebo pokud jiná osoba nebo dítě užilo tento léčivý přípravek, neprodleně kontaktujte nebo vyhledejte nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte s sebou tuto příbalovou informaci nebo několik tablet, aby lékař přesně věděl, jaký přípravek byl užit.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Incresync
Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Incresync
Nepřestávejte užívat přípravek Incresync, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Jakmile přestanete užívat přípravek Incresync, hladina cukru v krvi se může zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘESTAŇTE přípravek Incresync užívat a neprodleně kontaktujte lékaře, pokud zjistíte kterýkoli ze **závažných nežádoucích účinků:**

Časté (může postihnout až 1 z 10 pacientů):
- **Náhlá a silná bolest kostí nebo nepohyblivost** (zejména u žen).

Méně časté (může postihnout až 1 ze 100 pacientů):
- **Příznaky rakoviny močového měchýře**, včetně krve v moči, bolesti při močení nebo náhlého nucení na močení.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):
- **Alergická reakce**. Příznaky mohou zahrnovat: vyrážku, kopřivku, obtíže při polykání a dýchání, otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka a pocity slabosti.
- **Těžké alergické reakce:** kožní léze nebo skvrny na kůži, které mohou postupně začít bolet a mohou se kolem nich začít vytvářet bledé nebo červené kruhy, puchýře a/nebo odlupování kůže s možným výskytem příznaků jako svědění, horečka, celkový pocit nemoci, bolestivé klouby, problémy s viděním, pálení, bolest nebo svědění očí a boláky v ústech (Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme).
- **Silné a přetrvávající bolesti** břicha (v oblasti žaludku), které mohou pronikat do zad, také pocit na zvracení a zvracení, což mohou být příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida).

Také byste měl(a) **informovat svého lékaře,** pokud zaznamenáte následující nežádoucí účinky:

Časté:
- **Příznaky nízké hladiny cukru v krvi** (hypoglykemie) se mohou vyskytnout, pokud je přípravek Incresync užíván v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonylurey (např. glipizid, tolbutamid, glibenklamid).
  Příznaky mohou zahrnovat: třes, pocení, úzkost, neostré vidění, brnění rtů, pobledlost, změny nálady nebo pocity zmatenosti. Vaše hladina cukru v krvi může klesnout pod normální hodnoty, ale můžete ji opět zvýšit požitím cukru. Doporučuje se, abyste měl(a) u sebe několik kostek cukru, bonbonů, sušenek nebo cukrem slazeného ovocného džusu.
- Rýma nebo příznaky podobné chřipce, jako např. bolest v krku, ucpaný nos
- Zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida)
- Svědění kůže
- Bolest hlavy
- Bolest břicha
- Průjem
- Poruchy trávení, pálení žáhy
- Nevolnost
- Bolest svalů
- Pocity znecitlivění jakékoli části těla
- Rozmazané nebo zkreslené vidění
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Otékání rukou a nohou

- Vyrážka

Méně časté:
- Poruchy spánku

Není známo:
- Poruchy vidění (způsobené stavem nazývaným makulární edém)
- Jaterní poruchy, např. pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, nezvyklá nebo nevysvětlitelná únava, nechutenství, tmavá moč nebo žloutnutí kůže nebo očního bělma.
- Zánět pojivové tkáně v ledvinách (intersticiální nefritida).
- Tvorba puchýřů na kůži (bulózní pemfigoid).

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Incresync uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Incresync obsahuje
- **Léčivými látkami** jsou alogliptinum a pioglitazonum.

Jedna potahovaná tableta 25 mg/30 mg obsahuje alogliptini benzoas a pioglitazoni hydrochloridum, což odpovídá alogliptinum 25 mg a pioglitazonum 30 mg.
- **Dalšími složkami** jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), makrogol 8000, šelak a černý oxid železitý (E172). Viz bod 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

Jedna potahovaná tableta 25 mg/45 mg obsahuje alogliptini benzoas a pioglitazoni hydrochloridum, což odpovídá alogliptinum 25 mg a pioglitazonum 45 mg.
- **Dalšími složkami** jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), makrogol 8000, šelak, a černý oxid železitý (E172). Viz bod 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

Jedna potahovaná tableta 12,5 mg/30 mg obsahuje alogliptini benzoas a pioglitazoni hydrochloridum, což odpovídá alogliptinum 12,5 mg a pioglitazonum 30 mg.
- **Dalšími složkami** jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, monohydrát laktózy, hypromelóza, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), makrogol 8000, šelak, karnaubský vosk a glycerol-monooleát. Viz bod 2 „Incresync obsahuje laktózu“.

Jak Incresync vypadá a co obsahuje toto balení

- Incresync 25 mg/30 mg potahované tablety (tablety) jsou kulaté bikonvexní potahované tablety broskvové barvy (průměr přibližně 8,7 mm) s potiskem „A/P“ a „25/30“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

- Incresync 25 mg/45 mg potahované tablety (tablety) jsou kulaté bikonvexní červené potahované tablety (průměr přibližně 8,7 mm) s potiskem „A/P“ a „25/45“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

- Incresync 12,5 mg/30 mg potahované tablety (tablety) jsou kulaté bikonvexní potahované tablety světle broskvové barvy (průměr přibližně 8,7 mm) s potiskem „A/P“ a „12.5/30“ provedeným červeným inkoustem na jedné straně.

Incresync se dodává v blistrových baleních po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 nebo 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

Výrobce
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
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 ΕΛΛΑΣ 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 ΕΛΛΑΣ 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu.