ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 12.5 mg alogliptin u 30 mg pioglitazone.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 121 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 12.5 mg alogliptin u 45 mg pioglitazone.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola fiha 105 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg alogliptin u 30 mg pioglitazone.

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull pillola fiha 121 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg alogliptin u 45 mg pioglitazone.

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull pillola fiha 105 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita lewn il-ħawħ ċar, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "12.5/30" stampati b'linka ħamra fuq naħa waħda.

Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita ta' lewn aħmar ċar, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm hemm kemm "A/P" u "12.5/45" stampati b'linka ħamra fuq naħa waħda.

Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita lewn il-ħawħ, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/30" stampati b'linka griża fuq naħa waħda,

Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli ħomor f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/45" stampati b'linka griża fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Incresync huwa indikat bħala t-tieni jew it-tielet kura preferenzjali f'pazjenti adulti ta' 18-il sena jew aktar b'dijabete mellitus ta' tip 2:

- bħala mediċina aġġuntiva għal mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjieb il-kontroll gliċemiku f'pazjenti adulti (speċjalment pażjenti b'piż żejjed) li ma ġewx ikkontrollati adegwatament bi pioglitazone biss, u li għalihom metformin mhux adattat minħabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza.

- f'kombinazzjoni ma' metformin (i.e. terapija ta' kombinazzjoni triplika) bħala mediċina aġġuntiva mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjieb il-kontroll gliċemiku f'pazjenti adulti (speċjalment pażjenti b'piż żejjed) li ma ġewx ikkontrollati adegwatament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin u pioglitazone.

Barra minn hekk, Incresync jista' jintuża biex jissostitwixxi pilloli separati ta' alogliptin u pioglitazone f'dawk il-pazjenti adulti li jkollhom 18-il sena u aktar b'dijabete mellitus ta' tip 2 li diġà qed jiġu kkurati b'din il-kombinazzjoni.

Wara bidu tat-terapija b'Incresync, il-pazjenti għandhom jiġu riveduti wara 3 sa 6 xhur biex jiġi evalwat ir-rispons għat-trattament (eż. tnaqqis fl-HbA1c). F'pazjenti li jonqsu li juru reazzjoni adegwata, Incresync għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali b'terapija b'pioglitazone, li tingħata fuq tul ta' żmien, it-tobba għandhom jikkonfermaw b'verifiċi ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' Incresync qed jinżamm (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Għall-korsijiet ta' doża differenti, Incresync hu disponibbli f'qawwiet ta' pilloli miksija b'rita ta' 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12.5 mg/30 mg u 12.5 mg/45 mg.

Adulti (≥ 18-il sena)
Id-doża għandha tkun individwalizzata abbażi tal-programm ta' kura attwali.

Għal pazjenti intolleranti għal metformin jew li għalihom metformin huwa kontraindikat, mhux ikkontrollati adegwatament bi pioglitazone waħdu, id-doża rakkomandata ta' Incresync hi ta' pillola waħda ta' 25 mg/30 mg jew 25 mg/45 mg darba kuljum, skont id-doża ta' pioglitazone li diġà qed tittieħed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwatament fuq terapija doppja bi pioglitazone u doża massima ttollerata ta' metformin, id-doża ta' metformin għandha tinżamm, u Incresync għandu jingħata miegħu.Id-doża rakkomandata hi ta' pillola waħda ta' 25 mg/30 mg jew 25 mg/45 mg darba kuljum, skont id-doża ta' pioglitazone li diġà qed tittieħed.

Għandu jkun hemm kawtela meta alogliptin jintuża flimkien ma' metformin u thiazolidinedione għax ġie osservat riskju miżjud ta' ipogliċemija b'din it-terapija tripla (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' ipogliċemija, doża iktar baxxa tat-thiazolidinedione jew metformin tista' tiġi kkunsidrata.

Għal pazjenti li jaqilbu minn pilloli separati ta' alogliptin u pioglitazone, kemm alogliptin u pioglitazone għandhom jiġu dożati fid-doża ta' kuljum li diġà qed tittieħed.

Doża massima
Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 25 mg ta' alogliptin u 45 mg pioglitazone m'għandhiex tinqabeż.

<u>*Popolazzjonijiet speċjali*</u>
Anzjani (≥ 65 sena)
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ ibbażat fuq l-età (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, id-dożaġġ ta' alogliptin għandu jkun konservattiv f'pazjenti ta' età avvanzata minħabba l-potenzjal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi
Għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) > 50 sa ≤ 80 mL/min), l-ebda aġġustament fid-doża ta' Incresync ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (CrCl ≥ 30 sa ≤ 50 mL/min), nofs id-doża rakkomandata ta' alogliptin għandhom jingħataw. Għalhekk, pillola waħda ta' 12.5 mg/30 mg jew 12.5 mg/45 mg darba kuljum, skont id-doża ta' pioglitazone li diġà qed tittieħed, hi rakkomandata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (ara sezzjoni 5.2).

Incresync mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCl < 30 mL/min) jew bil-mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jeħtieġu d-dijaliżi.

Valutazzjoni xierqa tal-funzjoni tal-kliewi hija rakkomandata qabel ma jinbeda Incresync u perjodikament wara dan (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied
Incresync m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Incresync fi tfal u adolexxenti ta' <18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>

Użu orali.

Incresync għandu jittieħed darba kuljum bi jew mingħajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittieħed malli jiftakar il-pazjent. Doża doppja m'għandiex tittieħed fl-istess jum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew storja medika ta' reazzjoni serja ta' sensittività eċċessiva, li tinkludi reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u anġjoedema, għal kwalunkwe inibituri ta' peptidyl-peptidase-4 (DPP-4) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
- Insuffiċjenza kardijaka jew storja ta' insuffiċjenza kardijaka (NYHA fi stadji minn I sa IV; ara sezzjoni 4.4)

- Indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4)
- Ketoaċidosi dijabetika
- Kanċer fil-bużżieqa tal-awrina jew storja ta' kanċer fil-bużżieqa tal-awrina (ara sezzjoni 4.4)
- Ematurja makroskopika mhux mistħarrġa (ara sezzjoni 4.4)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Incresync m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1. Incresync mhux sostitut għall-insulina f'pazjenti li jeħtieġu l-insulina.

Żamma ta' fluwidi u insuffiċjenza kardijaka

Pioglitazone jista' jikkawża żamma ta' fluwidi, li jista' jiggrava jew twassal għal insuffiċjenza kardijaka. Meta jiġu kkurati pazjenti li għandhom mill-inqas fattur wieħed ta' riskju għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza ta' qalb konġestiva (eż. infart mijokardijaku minn qabel jew mard sintomatiku tal-arterja koronarja jew l-anzjani), it-tobba għandhom jibdew it-terapija b'pioglitazone bid-doża l-aktar baxxa disponibbli u jżidu d-doża bil-mod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, żieda fil-piż jew edima; speċjalment dawk b'riserva kardijaka mnaqqsa. Kien hemm każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza kardijaka rrappurtati meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kardijaka. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza kardijaka, żieda fil-piż u edima meta pioglitazone jintuża flimkien ma' insulina. Peress li kemm l-insulina u pioglitazone huma t-tnejn assoċjati ma' żamma ta' fluwidi, l-għoti konkomitanti jista' jżid ir-riskju ta' edima. Wara t-tqegħid fis-suq kienu rrappurtati wkoll każijiet ta' edima periferali u insuffiċjenza kardijaka f'pazjenti li jużaw pioglitazone flimkien ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' COX-2. Incresync għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm deterjorament fl-istat kardijaku.

Sar studju dwar riżultati bi pioglitazone f'pazjenti taħt il-75 sena b'dijabete mellitus ta' tip 2 u mard makrovaskulari maġġuri li kien jeżisti minn qabel. Pioglitazone jew il-plaċebo ġie miżjud mat-terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti għal sa 3.5 snin. Dan l-istudju wera żieda fir-rapporti ta' insuffiċjenza kardijaka, iżda dan ma wassalx għal żieda fil-mortalità f'dan l-istudju.

Pazjenti anzjani

Fid-dawl ta' riskji relatati mal-età (speċjalment kanċer tal-bużżieqa tal-awrina, ksur u insuffiċjenza kardijaka assoċjata mal-komponent ta' pioglitazone), il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa kemm qabel kif ukoll matul il-kura b'Incresync fl-anzjani.

Kanċer tal-bużżieqa tal-awrina

Każijiet ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'metaanaliżi ta' studji kliniċi kkontrollati bi pioglitazone (19-il każ minn 12,506 pazjent, 0.15%) milli fil-gruppi ta' kontroll (7 każi minn 10,212-il pazjent, 0.07%) HR=2.64 (95% CI 1.11-6.31, P=0.029). Wara li ġew esklużi pazjenti li fihom l-espożizzjoni għall-prodott mediċinali kien inqas minn sena fi żmien id-dijanjosi ta' kanċer tal-bużżieqa, kien hemm 7 każijiet (0.06%) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02%) fil-gruppi tal-kontroll. Studji epidemoloġiċi issuġġerixxew ukoll riskju ta' żieda żgħira fil-kanċer tal-bużżieqa tal-awrina f'pazjenti dijabetiċi kkurati b'pioglitazone, għalkemm mhux l-istudji kollha identifikaw żieda statistikament sinifikanti fir- riskju.

Fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-bużżieqa għandhom jiġu evalwati qabel ma tinbeda kura b'Incresync (riskji jinkludu l-età, l-istorja tat-tipjip, l-espożizzjoni għal xi tip ta' xogħol jew prodotti mediċinali kimoterapewtiċi, eż., cyclophosphamide jew trattament bir-radjazzjoni li tingħata fiż-żona pelvika). Kull ematurja makroskopika għandha tkun mistħarrġa qabel ma tinbeda t-terapija.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex fil-pront jitolbu l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk l-ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal disurja jew urġenza urinarja jiżviluppaw waqt it-trattament.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm rapporti rari ta' disfunzjoni epatoċellolari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'pioglitazone (ara sezzjoni 4.8). Rapporti ta' wara l-bejgħ ta' disfunzjoni tal-fwied li tinkludi indeboliment tal-fwied ġew riċevuti għal alogliptin. Għalhekk, huwa rakkomandat, li l-pazjenti kkurati b'Incresync ikollhom jgħaddu minn monitoraġġ perjodiku tal-enzimi tal-fwied. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tinbeda t-terapija fil-pazjenti kollha. It-terapija b'Incresync m'għandhiex tinbeda f'pazjenti li għandhom żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied mil-linja bażi (ALT>2.5 x limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu ta' terapija b'Incresync, huwa rakkomandat li l-enzimi tal-fwied jiġu sorveljati perjodikament abbażi tal-ġudizzju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu sa 3 x limitu ta' fuq tan-normal waqt it-terapija, il-livelli ta' enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati mill-ġdid mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu > 3 x il-limitu ta' fuq tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqallih mhux spjegat, rimettar, uġigħ addominali, għeja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent ikomplix fuq terapija b'Incresync għandha tiġi ggwidata minn ġudizzju kliniku sakemm isiru il-valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tkun osservata s-suffejra, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf.

Indeboliment tal-kliewi

Peress li hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' alogliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever, jew fi stadju ta' mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jkun jeħtieġ dijaliżi, evalwazzjoni adatta tal-funzjoni renali hu rakkomandat qabel ma jinbeda Incresync u perjodikament wara dan (ara sezzjoni 4.2).

Incresync mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew bil-mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jeħtieġ dijaliżi. M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' pioglitazone u alogliptin f'pazjenti dijalizzati u, għalhekk, l-għoti konġunt ta' alogliptin ma' pioglitazone m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Żieda fil-piż

Fi studji kliniċi bi pioglitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatata mad-doża, li tista' tkun minħabba akkumulazzjoni ta' xaħam u, f'xi każijiet, tkun assoċjata ma' żamma ta' fluwidu. F'xi każijiet, żieda fil-piż tista' tkun sintomu ta' insuffiċjenza kardijaka, għalhekk il-piż għandu jkun immonitorjat mill-qrib. Parti mill-kura ta' dijabete hija l-kontroll tad-dieta. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jaderixxu strettament ma' dieta kkontrollata ta' kaloriji.

Ematoloġija

Kien hemm tnaqqis żgħir fl-emoglobina medja (tnaqqis relattiv ta' 4%) u ematokrit (tnaqqis relattiv ta' 4.1%) waqt terapija bi pioglitazone, konsistenti ma' emodilwizzjoni. Tibdiliet simili dehru f'metformin - (tnaqqis relattiv fl-emoglobina ta' 3-4% u fl-ematokrit ta' 3.6-4.1%) u fi grad anqas f'pazjenti trattati b'sulphonylurea u insulina (tnaqqis relattiv fl-emoglobina ta' 1-2% u fl-ematokrit ta' 1-3.2% relattiv) fi studji kliniċi kkontrollati bi pioglitazone.

Użu ma' prodotti mediċinali antipergliċemiċi oħra u l-ipogliċemija

Minħabba r-riskju miżjud ta' ipogliċemija flimkien ma' metformin, doża iktar baxxa ta' metformin jew tal-komponent ta' pioglitazone tista' tiġi kkunsidrata biex tnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija meta tintuża din il-kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Kombinazzjonijiet mhux studjati

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Incresync bħala terapija trippla flimkien ma' sulphonylurea ma ġewx determinati u għalhekk l-użu mhuwiex rakkomandat.

Incresync m'għandux jintuża f'kombinazzjoni mal-insulina, għax is-sigurtà u l-effikaċja ta' din il-kombinazzjoni ma ġewx determinati.

Disturbi fl-għajnejn

Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' edima dijabetika makulari li titfaċċa għall-ewwel darba jew li tmur għall-agħar bi tnaqqis fl-akutezza viżwali kienu rrappurtati b'thiazolidinediones, li jinkludu pioglitazone. Ħafna minn dawn il-pazjenti rrappurtaw edima periferali fl-istess ħin. Mhuwiex ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn pioglitazone u l-edima makulari iżda t-tobba għandhom joqgħodu attenti għall-possibilità ta' edima makulari jekk il-pazjenti fuq Incresync jirrappurtaw disturbi fl-akutezza viżiva; peress li riferiment oftalmoloġiku xieraq għandu jiġi kkunsidrat.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, anġjoedema u kondizzjonijiet ta' ġilda qed titqaxxar li jinkludi s-sindromu ta' Stevens-Johnson syndrome u eritema multiforme ġew osservati għal impedituri DPP-4 u ġew spontanjament rapportati għal alogliptin fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każijiet kliniċi ta' alogliptin, reazzjonijiet anafilattiċi ġew rapportati b'inċidenza baxxa.

Pankreatite akuta

L-użu ta' impedituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li jiżviluppa pankreatite akuta. F'analiżi miġbura tad-dejta minn 13-il studju, ir-rati globali ta' rapporti ta' pankreatite f'pazjenti kkurati b'alogliptin 25 mg, 12.5 alogliptin mg, kontroll attiv jew plaċebo kienu 2, 1, 1 jew 0 każijiet għal kull 1,000 sena ta' pazjent. Fl-istudju ta' riżultati kardjovaskulari ir-rati ta' rapporti ta' pankreatite f'pazjenti kkurati b'alogliptin jew plaċebo kienu ta' 3 jew żewġ avvenimenti għal kull 1,000 sena ta' pazjent, rispettivament. Kien hemm rapporti spontanji ta' reazzjonijiet avversi ta' pankreatite akuta fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġigħ addominali persistenti u sever, li jista' jinfirex fuq id-dahar. Jekk il-pankreatite hija suspettata, Incresync għandu jitwaqqaf, jekk pankreatite akuta hija kkonfermata, Incresync m'għandux jerġa' jinbeda. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

Oħrajn

Żieda fl-inċidenza fil-ksur tal-għadam fin-nisa kienet osservata f'analiżi miġbura ta' reazzjonijiet avversi ta' ksur fl-għadam minn studji kliniċi li fihom il-parteċipanti ntagħżlu b'mod każwali u kkontrollati, double-blind, li saru fuq 8,100 pazjent fuq pioglitazone u 7,400 pazjent ittrattati b'komparatur, għal perjodu ta' sa 3.5 snin.

Il-ksur kien osservat fi 2.6% tan-nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone meta mqabbel ma' 1.7% tan-nisa li kienu kkurati bi prodott komparatur. Ebda żieda fil-rata ta' ksur ma kienet osservata f'irġiel ikkurati bi pioglitazone (1.3%) kontra l-komparatur (1.5%).

L-inċidenza ta' ksur ikkalkulata kienet ta' 1.9 ksur għal kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati bi pioglitazone u 1.1 ksur għal kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati b'komparatur. Ir-riskju żejjed osservat ta' ksur għan-nisa f'dan id-dataset fuq pioglitazone għalhekk hu ta' 0.8 ksur kull 100 sena ta' pazjent ta' użu.

Fl-istudju tar-riskju kardjovaskulari PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1%; 1.0 ksur għal kull 100 sena ta' pazjent) ta' pazjenti nisa kkurati bi pioglitazone, dawn esperjenzaw ksur meta mqabbla ma' 23/905

(2.5%; 0.5 ksur għal kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott komparatur. Ebda żieda fil-rata ta' ksur ma kienet osservata f'irġiel ikkurati bi pioglitazone (1.7%) meta mqabbla ma' prodott komparatur (2.1%).

Xi studji epidemjoloġiċi ssuġġerew żieda simili fir-riskju ta' ksur kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Ir-riskju ta' ksur għandu jiġi kkunsidrat fil-kura fit-tul ta' pazjenti kkurati b'Incresync (ara sezzjoni 4.8).

Bħala konsegwenza ta' azzjoni ta' tisħiħ b'insulina, il-kura f'pazjenti bis-sindromu tal-ovarji poliċistiċi jista' jwassal għall-bidu mill-ġdid tal-ovulazzjoni. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ta' tqala. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk pazjenta tkun tixtieq toħroġ tqila jew jekk tinqabad tqila, il-kura b'Incresync għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

Incresync għandu jintuża b'attenzjoni waqt l-għoti fl-istess waqt ta' impedituri ta' cytochrome P450 2C8 (eż. gemfibrozil) jew indutturi (eż. rifampicin). Il-kontroll gliċemiku għandu jiġi sorveljat mill-qrib. L-aġġustament tad-doża ta' pioglitazone fi ħdan il-pożoloġija rakkomandata jew bidliet fil-kura dijabetika għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli ta' Incresync fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-għoti ta 25 mg alogliptin darba kuljum u 45 mg pioglitazone darba kuljum għal 12-il jum f'individwi b'saħħithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin, pioglitazone jew il-metaboliti attivi tagħhom.

Studji farmakokinetiċi speċifiċi dwar l-interazzjoni tal-mediċina ma sarux b'Incresync. It-taqsima li ġejja tiddeskrivi fil-qosor l-interazzjonijiet osservati bil-komponenti individwali ta' Incresync (alogliptin/pioglitazone) kif irrapportat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom.

<u>Interazzjonijiet bi pioglitazone</u>

L-għoti ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (impeditur ta' cytochrome P450 2C8) huwa rrappurtat li jirriżulta f'żieda ta' 3 darbiet fl-AUC għal pioglitazone. Peress li hemm potenzjal ta' żieda fir-reazzjonijiet avversi marbuta mad-doża , tnaqqis fid-doża ta' pioglitazone tista' tkun meħtieġa meta gemfibrozil jingħata fl-istess waqt miegħu. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll gliċemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' pioglitazone flimkien ma' rifampicin (li jissensitizza cytochrome P450 2C8) huwa rrapportat li jirriżulta fi tnaqqis ta' 54% fl-AUC għal pioglitazone. Id-doża ta' pioglitazone jista' jkollha bżonn tiżdied meta rifampicin jingħata flimkien miegħu. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll gliċemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Studji dwar interazzjonijiet urew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett relevanti la fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon jew metformin. L-għoti ta' pioglitazone flimkien ma' sulphonylureas ma jidhirx li jaffettwa il-farmakokinetika ta' sulphonylurea. Studji fil-bniedem jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni tas-cytochrome prinċipali inducibbli P450, 1A, 2C8/9 u 3A4. Studji *in vitro* ma wrew l-ebda impediment fi kwalunkwe sottotip ta' cytochrome P450. Interazzjonijiet b'sustanzi metabolizzati b'dawn l-enzimi, eż., kontraċettivi orali, cyclosporin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju u impedituri ta' reductase HMGCoA, mhux mistennija jseħħu.

<u>Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq alogliptin</u>

Alogliptin huwa prinċipalment eliminat mhux mibdul fl-awrina u l-metaboliżmu bis-sistema ta' enzimi ta' cytochrome (CYP) P450 hu negliġibbli (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, interazzjonijiet ma' impedituri ta' CYP mhumiex mistennija u ma ġewx osservati.

Riżultati minn studji ta' interazzjoni klinika juru wkoll li m'hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti ta' gemfibrozil (impeditur ta 'CYP2C8/9), fluconazole (impeditur ta' CYP2C9), ketoconazole (impeditur ta' CYP3A4), cyclosporine (impeditur ta' p-glycoprotein), voglibose (impeditur ta' alfa-glucosidase), digoxin, metformin, cimetidine, pioglitazone jew atorvastatin fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin.

<u>Effetti ta' alogliptin fuq prodotti mediċinali oħra</u>

Studji *in vitro* jissuġġerixxu li alogliptin ma jfixkilx u lanqas jinduċi l-iżoformi ta' CYP 450 f'konċentrazzjonijiet miksuba bid-doża rakkomandata ta' 25 mg alogliptin (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, interazzjoni ma' sottostrati ta' iżoformi ta' CYP 450 mhumiex mistennija u ma ġewx osservati. Studji *in vitro*, jissuġerixxu li alogliptin instab li la huwa sottostrat u lanqas impeditur ta' trasportaturi ewlenin assoċjati ma' disposizzjoni tas-sustanza attiva fil-kliewi: trasportatur anijoniku organiku-1, trasportatur anijoniku organiku-3 jew trasportatur katijoniku organiku-2 (OCT2 - organic cationic transporter-2). Barra minn hekk, it-tagħrif kliniku ma jissuġġerixxix interazzjoni ma' impedituri jew sottostrati ta' p-glycoprotein.

Fi studji kliniċi, alogliptin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika tal-kaffeina, (R)-warfarin, pioglitazone, glyburide, tolbutamide, (S)-warfarin, dextromethorphan, atorvastatin, midazolam, kontraċettiv orali (norethindrone u ethinyl oestradiol), digoxin, fexofenadine, metformin, jew cimetidine, u b'hekk ingħatat evidenza *in vivo* ta' tendenza baxxa għal reazzjonijiet interattivi ma' sottostrati ta' CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glycoprotein, u OCT2.

F'individwi b'saħħithom, alogliptin ma kellu l-ebda effett fuq il-prothrombin time jew International Normalised Ratio (INR) meta ngħata flimkien ma' warfarin.

<u>Kombinazzjoni ta' alogliptin ma' prodotti mediċinali antidijabetiċi oħra</u>

Riżultati minn studji b'metformin, pioglitazone (thiazolidinedione), voglibose (impeditur alpha-glucosidase) u glyburide (sulphonylurea) ma wrew l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament rilevanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

<u>Tqala</u>

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Incresync f'nisa tqal. Studji f'annimali b'alogliptin flimkien ma' pioglitazone bħala kura kkombinata urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (żieda żgħira fir-rata ta' tnaqqis tal-iżvilupp tal-fetu minħabba pioglitazone u varjazzjonijiet vixxerali tal-fetu, ara 5.3).
Incresync m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Riskju relatat ma' alogliptin
M'hemmx dejta dwar l-użu ta' alogliptin f'nisa tqal. Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Riskju relatat ma' pioglitazone
M'hemmx dejta li tistabbilixxi s-sigurtà ta' pioglitazone waqt it-tqala. Restrizzjoni fl-iżvilupp tal-fetu kienet apparenti fi studji fuq annimali bi pioglitazone. Dan kien attribwit għall-azzjoni ta' pioglitazone li jnaqqas l-iperinsulinemija tal-omm u żieda fir-reżistenza għall-insulina li sseħħ waqt it-tqala, biex b'hekk titnaqqas id-disponibilità ta' substrati metaboliċi għall-iżvilupp tal-fetu. Ir-rilevanza ta' dan il-mekkaniżmu fil-bnedmin mhix ċara.

Treddigħ

Ma sarux studji f'animali li jerdgħu bis-sustanzi attivi kkumbinati f'Incresync. Fi studji li saru bis-sustanzi attivi individwali, kemm alogliptin u pioglitazone kienu eliminati fil-ħalib ta' firien li qed ireddgħu. Mhux magħruf jekk aloglipidin u pioglitazone jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigħ jew twaqqafx it-trattament b'Incresync wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' Incresync fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. L-ebda effetti avversi fuq il-fertilità ma kien osservat fi studju fuq annimali (ara sezzjoni 5.3). Fi studji tal-fertilità tal-annimali li saru bi pioglitazone kien hemm l-ebda effett fuq l-indiċi ta' kopulazzjoni, tal-okkorrenza ta' tqala jew tal-fertilita.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Incresync m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, pazjenti li esperjenzaw disturbi viżivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew tħaddim ta' magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipogliċemija meta Incresync jintuża f'kombinazzjoni ma' sustanzi ta' prodotti mediċinali antidijabetiċi magħrufin li jikkawżaw ipogliċemija.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-pankreatite akuta hija reazzjoni avversa serja attribwita għall-komponent ta' alogliptin f'Incresync (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjonijiet anafilattiċi, u anġjoedema huma serji u attribwiti għall-komponent ta' alogliptin f'Incresync (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet oħrajn bħal infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sinusite, uġigħ ta' ras, ipogliċemija, dardir, żieda fil-piż u edema jistgħu jseħħu b'mod komuni ($\geq$ 1/100 sa < 1/10).

Studji kliniċi li saru biex jappoġġjaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' Incresync kienu jinvolvu l-għoti konġunt ta' alogliptin u pioglitazone bħala pilloli separati. Madankollu, ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza wrew li l-pilloli miksija b'rita ta' Incresync huma bijoekwivalenti għad-dożi korrispondenti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien bħala pilloli separati.

L-informazzjoni provduta hija bbażata fuq total ta' 3,504 pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2, li jinkludu 1,908 pazjenti kkurati b'alogliptin u pioglitazone, li pparteċipaw f'4 studji kliniċi ta' fażi 3 li kienu double-blind, bil-kontrolli ta' plaċebo jew b'mod attiv. Dawn l-istudji evalwaw l-effetti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien fuq il-kontroll gliċemiku u s-sigurtà tagħhom bħala terapija

ta' kombinazzjoni inizjali, bħala terapija doppja f'pazjenti li inizjalment kienu kkurati b'pioglitazone waħdu (bi jew mingħajr metformin jew sulphonylurea), u bħala terapija aġġuntiva ma' metformin.

Lista f'għamla tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa ≤1/100), rari (≥1/10,000 sa ≤1/1,000), rari ħafna (≤ 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Reazzjoni avversa	**Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi**		
	Alogliptin	**Pioglitazone**	**Incresync**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	komuni	komuni	komuni
nażofarinġite	komuni		
sinusite		mhux komuni	komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
kanċer tal-bużżieqa tal-awrina		mhux komuni	
Disturbi fis-sistema immuni			
sensittività eċċessiva	mhux magħruf		
reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allerġiċi		mhux magħruf	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
ipogliċemija	komuni		komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
uġigħ ta' ras	komuni		komuni
ipoaestesija		komuni	
nuqqas ta' rqad		mhux komuni	
Disturbi fl-għajnejn			
disturbi tal-vista		komuni	
edema makulari		mhux magħruf	
Disturbi gastro-intestinali			
uġigħ addominali	komuni		komuni
mard tar-rifluss gastroesofagali	komuni		
dijarea	komuni		
dispepsja			komuni
dardir			komuni
pankreatite akuta	mhux magħruf		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
disfunzjoni tal-fwied li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied	mhux magħruf		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
ħakk	komuni		komuni
raxx	komuni		
kundizzjonijiet ta' qxur fil-ġilda li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson	mhux magħruf		
eritema multiforme	mhux magħruf		
anġjoedema	mhux		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Reazzjoni avversa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Alogliptin	**Pioglitazone**	**Incresync**
	magħruf		
urtikarja	mhux magħruf		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
mijalġja			komuni
ksur fl-għadam		komuni	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
edema periferali			komuni
żieda fil-piż			komuni
Investigazzjonijiet			
żieda fil-piż		komuni	
żieda fil-alanine aminotransferase		mhux magħruf	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti trattati bi pioglitazone li jinkludu anafilassi, anġjoedema, u urtikarja.

Disturbi viżwali ġew irrappurtati prinċipalment mal-bidu tal-kura u huma marbuta ma' bidliet fil-livell ta' zokkor fid-demm minħabba alterazzjoni temporanja fit-turġidità u fl-indiċi refrattiv tal-lenti kif osservat bi trattamenti ipogliċemiċi oħra.

L-edima kienet irrappurtata f'6-9% tal-pazjenti kkurati bi pioglitazone fuq medda ta' sena fi studji kliniċi kkontrollati. Ir-rati ta' edema għal gruppi komparaturi (sulphonylurea, metformin) kienu 2-5%. Ir-rapporti ta' edima kienu ġeneralment minn ħfief sa moderati u normalment ma kinux jeħtieġu l-waqfien tat-trattament.

Saret analiżi miġbura ta' reazzjonijiet avversi ta' ksur tal-għadam minn studji kliniċi li fihom il-parteċipanti ntagħżlu b'mod każwali, ikkontrolli b'komparatur, u double-blind, fuq aktar minn 8,100 pazjent fil-gruppi li qed jiġu kkurati bi pioglitazone u 7,400 fil-gruppi trattati b'komparatur li damu għal perjodu ta' sa 3.5 snin. Rata ogħla ta' ksur kienet osservata f'nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone (2.6%) meta mqabbla mal-komparatur (1.7%). Ebda żieda fir-rata ta' ksur ma kienet osservata f'irġiel ikkurati bi pioglitazone (1.3%) meta mqabbla ma' prodott komparatur (1.5%).

Fl-istudju PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1%) ta' nisa pazjenti kkurati bi pioglitazone esperjenzaw ksur meta mqabbla ma' 23/905 (2.5%) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott komparatur. Ebda żieda fil-rata ta' ksur ma kienet osservata f'irġiel ikkurati bi pioglitazone (1.7%) meta mqabbla ma' prodott komparatur (2.1%). Wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrappurtat ksur fl-għadam kemm f'pazjenti rġiel kif ukoll f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kkontrollati b'komparatur attiv, iż-żieda medja fil-piż bi pioglitazone mogħti bħala monoterapija kienet ta' 2-3 kg fuq medda ta' sena. Dan huwa simili għal dak osservat fi grupp ta' komparatur attiv għal sulphonylurea. Fi studji ta' kombinazzjoni, pioglitazone miżjud ma' metformin wassal għal medja ta' żieda fil-piż fuq medda ta' sena ta' 1.5 kg u meta miżjud ma' sulphonylurea għal żieda ta' 2.8 kg. Fil-gruppi tal-komparatur, iż-żieda ta' sulphonylurea ma' metformin wasslet għal medja ta' żieda fil-piż ta' 1.3 kg u ż-żieda ta' metformin ma' sulphonylurea għal medja ta' telf fil-piż ta' 1.0 kg.

Fi studji kliniċi bi pioglitazone, l-inċidenża ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tliet darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal kienet daqs il-plaċebo iżda inqas minn dik li dehret fil-gruppi komparaturi b'metformin jew b'sulphonylurea. Livelli medji ta' enzimi tal-fwied naqsu bil-kura b'pioglitazone.

Każijiet rari ta' enzimi tal-fwied elevati u disfunzjoni epatoċellolari seħħew fl-esperjenza wara tat-tqegħid fis-suq. Għalkemm f'każijiet rari ħafna ġie rraportat li kien hemm il-mewt, relazzjoni kawżali ma ġietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx dejta disponibbli dwar doża eċċessiva ta' Incresync.

Alogliptin

L-ogħla dożi ta' alogliptin mogħtija fi studji kliniċi kienu dożi singoli ta' 800 mg lil individwi b'saħħithom u dożi ta' 400 mg darba kuljum għal 14-il jum lil pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 (ekwivalenti għal 32 darba u 16-il darba d-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 25 mg alogliptin, rispettivament).

Pioglitazone

Fi studji kliniċi, pazjenti ħadu pioglitazone f'doża aktar mill-ogħla doża rakkomandata ta' 45 mg kuljum. L-ogħla doża rapportata ta' 120 mg/jum għal erbat ijiem, imbagħad 180 mg/jum għal sebat ijiem ma kinetx assoċjata ma' xi sintomi.

Ipogliċemija tista' sseħħ flimkien ma' sulphonylureas jew insulina.

Ġestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, miżuri ta' appoġġ xierqa għandhom jintużaw skont l-istat kliniku tal-pazjent.

Ammonti minimi ta' alogliptin jitneħħew bl-emodijalisi (madwar 7% tas-sustanza tneħħiet matul sessjoni ta' emodijaliżi ta' 3 sigħat). Għalhekk, l-emodijaliżi hija ta' ftit benefiċċju kliniku f'każ ta' doża eċċessiva. Mhux magħruf jekk alogliptin jiġix eliminat b'dijaliżi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete; kombinazzjonijiet ta' mediċini orali li jnaqqsu l-glukosju fid-demm.

Kodiċi ATC: A10BD09.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Incresync jikkombina żewġ prodotti mediċinali li jaġixxu kontra l-ipergliċemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplimentari u distinti biex jitjieb il-kontroll gliċemiku f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2: alogliptin, impeditur ta' dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), u pioglitazone, membru tal-klassi ta' thiazolidinediones. Studji f'annimali li ntużaw bħala mudelli għad-dijabete wrew li trattament konġunt b'alogliptin u pioglitazone kkaġuna titjib kemm additiv u sinerġistiku fil-kontroll gliċemiku, żied il-kontenut tal-insulina fil-frixa u nnormalizza d-distribuzzjoni ta' ċelluli beta.

Alogliptin
Alogliptin hu inibitur selettiv ħafna u potenti ta' DPP-4, >10,000 darba iktar selettiv għal DPP-4 minn enzimi oħrajn relatati li jinkludu DPP-8 u DPP-9. DPP-4 hu l-enzima prinċipali involuta fid-degradazzjoni mgħaġġla tal-ormoni ta' incretin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u GIP (polypeptide insulinotropika li tiddependi fuq il-glucose), li jintreħew mill-imsaren u l-livelli jiżdiedu b'rispons għal xi ikla. GLP-1 u GIP iżidu l-bijosintesi tal-insulina u t-tnixxija miċ-ċelluli beta pankreatiċi, filwaqt li GLP-1 jinibixxi wkoll it-tnixxija ta' glucagon u l-produzzjoni ta' glucose fil-fwied. Alogliptin għalhekk itejjeb il-kontroll gliċemiku permezz ta' mekkaniżmu li jiddependi mill-glucose, fejn l-insulina li tintreħa tittejjeb u l-livelli ta' glucagon jiġu mrażżna meta l-livelli tal-glucose ikunu għoljin.

Pioglitazone
L-effetti ta' pioglitazone jistgħu jseħħu minħabba nuqqas fir-reżistenza għall-insulina. Pioglitazone jidher li jaħdem permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi nukleari speċifiċi (peroxisome proliferator activated receptor gamma) li jwasslu għal żieda fis-sensittività tal-insulina tal-fwied, ix-xaħam u ċelluli tal-muskoli skeletriċi fl-annimali. Kura bi pioglitazone ntweriet li tnaqqas il-produzzjoni ta' ħruġ ta' glukożju mill-fwied u żżid it-tneħħija periferali ta' glukożju f'każ ta' reżistenza għall-insulina.

Kura bi pioglitazone ntweriet li ġġib kontroll aħjar ta' glukożju wara s-sawm u t-teħid ta' ikel f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2. Il-kontroll gliċemiku aħjar huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-insulina fil-plażma kemm waqt is-sawm u wara t-teħid ta' ikel.

Analiżi HOMA turi li pioglitazone itejjeb kemm il-funzjoni taċ-ċelluli beta kif ukoll iżid is-sensittività tal-insulina. Studji mifruxa fuq sentejn urew manteniment ta' dan l-effett.

Fi studji kliniċi ta' sena, pioglitazone konsistentament wera tnaqqis statistiku sinifikanti fil-proporzjon ta' albumina/kreatinina meta mqabbel mal-linja bażi.

L-effett ta' pioglitazone (45 mg bħala monoterapija kontra l-plaċebo) kien studjat fi studju kliniku żgħir ta' 18-il ġimgħa f'pazjenti dijabetiċi ta' tip 2. Pioglitazone kien assoċjat ma' żieda sinifikanti fil-piż. Kien hemm tnaqqis sinifikanti fil-grass vixxerali filwaqt li kien hemm żieda fil-massa ta' grass ekstraddominali. Bidliet simili fid-distribuzzjoni ta' grass korporali bi pioglitazone kienu akkumpanjati b'titjib fis-sensittività tal-insulina. Fil-maġġoranza tal-istudji kliniċi, tnaqqis totali fit-trigliċeridi fil-plażma u aċidi ta' grass liberu, u żieda fil-livelli ta' HDH-kolesterol kienu osservati meta mqabbla ma' plaċebo b'żidiet żgħar imma mhux klinikament sinifikanti fil-livelli ta' LDL-kolesterol.

Fi studji kliniċi li damu sejrin sa sentejn, pioglitazone naqqas it-total ta' trigliċeridi fil-plażma u aċidi ta' grass liberu, u żieda l-livelli ta' HDL-kolesterol meta mqabbel ma' placebo, metformin jew gliclazide. Pioglitazone ma kkawżax żjieda statistikament sinifikanti fil-livelli ta' LDL-kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo filwaqt li ġie osservat tnaqqis b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgħa, barra milli naqqas it-trigliċeridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertrigliċeridemja ta' wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq trigliċeridi assorbiti u dawk sintetizzati ġol-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-gliċemija u kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti għal glibenclamide.

Effikaċja klinika

Studji kliniċi li saru sabiex tiġi sostnuta l-effikaċja ta' Incresync kienu jinvolvu l-għoti konġunt ta' alogliptin u pioglitazone bħala pilloli separati. Madankollu, ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza wrew li l-pilloli miksija b'rita ta' Incresync huma bijoekwivalenti għad-dożi korrispondenti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien bħala pilloli separati.

L-għoti konġunt ta' alogliptin u pioglitazone ġie studjat bħala terapija doppja f'pazjenti li inizjalment ġew trattati bi pioglitazone biss (bi jew mingħajr metformin jew sulphonylurea), u bħala terapija aġġuntiva ma' metformin.

L-għoti ta' 25 mg ta' alogliptin lil pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 ipproduċa inibizzjoni massima ta' DPP-4 fi żmien minn siegħa sa sagħtejn u qabeż 93% kemm wara doża waħda ta' 25 mg kif ukoll wara 14-il jum ta' dożaġġ darba kuljum. L-inibizzjoni ta' DPP-4 baqgħet ogħla minn 81% wara 24 siegħa u wara 14-il jum ta' dożaġġ. Meta ttieħdet il-medja tal-konċentrazzjonijiet fil-glucose wara 4 sigħat wara l-ikel wara l-kolazzjoni, l-ikla ta' nofsinbhar u l-pranzu, 14-il jum ta' kura b'25 mg ta' alogliptin rriżultaw f'medja ta' tnaqqis kkoreġuta għal plaċebo mil-linja bażi ta' -35.2 mg/dL.

Kemm 25 mg ta' alogliptin mogħti waħdu kif ukoll flimkien ma' 30 mg ta' pioglitazone wera tnaqqis sinifikanti fil-livell ta' glucose wara l-ikel u ta' glucagon wara l-ikel filwaqt li żied b'mod sinifikanti il-livelli attivi ta' GLP-1 wara l-ikel f'Ġimgħa 16 meta mqabbel mal-plaċebo ($p<0.05$). Flimkien ma' dan, 25 mg ta' alogliptin waħdu u flimkien ma' 30 mg ta' pioglitazone, ipproduċa tnaqqis statistikament sinifikanti ($p<0.001$) fit-triglycerides totali f'Ġimgħa 16 kif imkejjel minn bidla inkrementali mil-linja bażi wara l-ikel fl-$AUC_{(0-8)}$ meta mqabbel mal-plaċebo.

Total ta' 3,504 pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 li jinkludu 1,908 pazjenti kkurati b'alogliptin u pioglitazone, ipparteċipaw fl-4 studji ta' fażi 3 li kienu double-blind, b'kontrolli attivi jew bi plaċebo li saru biex jevalwaw l-effetti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien fuq il-kontroll gliċemiku u s-sigurtà tagħhom. F'dawn l-istudji, 312-il pazjent ittrattat b'alogliptin/pioglitazone kellhom ≥ 65 sena. L-istudji kienu jinkludu 1,269 pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif u 161 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat ikkurati b'alogliptin/pioglitazone.

Globalment, it-trattament bid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 25 mg alogliptin flimkien ma' pioglitazone tejjeb il-kontroll gliċemiku. Dan kien iddeterminat bi tnaqqis klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fl-emoglobina glikosilata (HbA1c) u fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm meta mqabbel ma' kontroll mil-linja bażi sal-punt aħħari tal-istudju. It-tnaqqis fl-HbA1c kien simili fis-sottogruppi differenti li jinkludu indeboliment fil-kliewi, età, sess u l-indiċi tal-massa tal-ġisem, filwaqt li d-differenzi bejn ir-razez (eż. Bojod u mhux Bojod) kienu żgħar. Tnaqqis klinikament sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-kontroll kien ukoll osservat irrispettivament mid-doża tal-prodott mediċinali fl-isfond tal-linja bażi. Linja bażi ogħla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fil-HbA1c. Ġeneralment, l-effetti ta' alogliptin fuq il-piż tal-ġisem u l-lipidi kienu newtrali.

Alogliptin bħala terapija aġġuntiva ma' pioglitazone
Iż-żieda ta' alogliptin 25 mg darba kuljum mat-terapja bi pioglitazone (doża medja = 35.0 mg, bi jew mingħajr metformin jew sulphonylurea) irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fl-HbA1c u glukosju fil-plażma wara s-sawm f'Ġimgħa 26 meta mqabbel maż-żieda ta' plaċebo (Tabella 2). Tnaqqis klinikament notevoli fl-HbA1c meta mqabbel ma' plaċebo kien osservat ukoll b'alogliptin 25 mg irrispettivament minn jekk il-pazjenti kinux qed jirċievu terapija b'metformin jew sulphonylurea fl-istess waqt. B'mod sinifikanti aktar pazjenti li kienu qed jirċievu alogliptin 25 mg (49.2%) kisbu l-livelli fil-mira ta' HbA1c ta' ≤ 7.0% meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu l-plaċebo (34.0%) f'Ġimgħa 26 ($p=0.004$).

Alogliptin bħala terapija aġġuntiva ma' pioglitazone flimkien ma' metformin
Iż-żieda ta alogliptin 25 mg darba kuljum ma' terapija bi 30 mg pioglitazone ma' metformin hydrochloride (doża medja = 1,867.9 mg) irriżultat f'titjib mil-linja bażi fl-HbA1c fil-Ġimgħa 52 li t-tnejn ma kinux inferjuri u statistikament superjuri għal dawk prodotti mit-terapija bi pioglitazone 45 mg u metformin (doża medja = 1,847.6 mg, Tabella 3). It-tnaqqis sinifikanti fl-HbA1c osservat b'alogliptin 25 mg flimkien ma' pioglitazone 30 mg u metformin kienu konsistenti tul il-perjodu kollu tat-trattament ta' 52 ġimgħa meta mqabbel ma' pioglitazone 45 mg u metformin ($p<0.001$ fil-punti kollha taż-żmien). Barra minn hekk, bidla medja mil-linja bażi fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm fil-Ġimgħa 52 għal alogliptin 25 mg ma' pioglitazone 30 mg u metformin kienet b'mod sinifikanti akbar minn dik ta' pioglitazone 45 mg u metformin ($p <0.001$). B'mod sinifikanti aktar pazjenti li rċevew alogliptin 25 mg flimkien ma' pioglitazone 30 mg u metformin (33.2%) kisbu livelli fil-mira tal-livelli ta' HbA1c ta' ≤ 7.0% meta mqabbla ma' dawk li rċevew pioglitazone 45 mg u metformin (21.3%) f'Ġimgħa 52 ($p <0.001$).

Tabella 2: Studju ta' bidla fl-HbA1c (%) mil-linja bażi ma' alogliptin 25 mg f'Ġimgħa 26 bil-plaċebo bħala kontroll (FAS, LOCF)

Studju	Linja bażi medja ta' HbA1c (%)(SD)	Bidla medja tal-least squares mil-linja bażi fl-HbA1c (%)† (SE)	Bidla medja tal-least squares mil-linja bażi kkoreġuta bil-kura f'HbA1c (%)† (2-sided 95% CI)
Studji b'terapija ta' kombinazzjoni aġġuntiva bil-plaċebo bħala kontroll			
Alogliptin 25 mg darba kuljum ma' pioglitazone □metformin jew sulphonylurea *(n=195)*	8.01 (0.837)	-0.80 (0.056)	-0.61* (-0.80, -0.41)

FAS = full analysis set - sett ta' analiżi sħiħa
LOCF = last observation carried forward - l-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem
† Medji tal-Least squares aġġustati għal stat ta' terapija antiipergliċemika fil-passat u valuri fil-linja bażi
* p<0.001 mqabbel mal-plaċebo jew ma' plaċebo+kura kombinata

Tabella 3: Studju dwar il-bidla fl-HbA1c (%) mil-linja bażi b'alogliptin 25 mg b'kontroll attiv (PPS, LOCF)

Studju	Linja bażi medja ta' HbA1c (%)(SD)	Bidla medja tal-least squares mil-linja bażi fl-HbA1c (%)† (SE)	Bidla medja tal-least squares mil-linja bażi kkoreġuta bil-kura f'HbA1c (%)† (1-sided CI)
Studji b'terapija ta' kombinazzjoni aġġuntiva			
Alogliptin 25 mg darba kuljum bi pioglitazone □ metformin vs pioglitazone ttitrat + metformin			
Bidla f'Ġimgħa 26 (n = 303)	8.25 (0.820)	-0.89 (0.042)	-0.47* (-infinità, -0.35)
Bidla f'Ġimgħa 52 (n = 303)	8.25 (0.820)	-0.70 (0.048)	-0.42* (-infinità, -0.28)

PPS = per protocol set - sett skont il-protokoll
LOCF = last observation carried forward - l-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem

* = Id-differenzi medji ta' LS u l-limitu korrispondenti ta' 97.5% 1-sided limitu ta' fuq ta' CI huma għal paraguni ta' noninferjorità u ta' superjorità tar-rispons medju tal-grupp ta' alogliptin 25 mg+pioglitazone+metformin mal-medja tal-grupp b'doża ogħla ta' pioglitazone+metformin.
* Noninferjorità u superjorità murija statistikament
† Medji tal-Least squares aġġustati għal stat ta' terapija antiipergliċemika fil-passat u valuri fil-linja bażi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Incresync (b'qawwiet approvati) mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali sever jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li teħtieġ dijaliżi (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani (≥ 65 sena)

L-effikaċja u s-sigurtà tad-dożi rakkomandati ta' alogliptin u pioglitazone fil-sottogrupp ta' pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 u li kellhom ≥ 65 sena kienu riveduti u nstabu li huma konsistenti mal-profil miksub f'pazjenti ta' < 65 sena.

Sigurtà klinika

Sigurtà Kardjovaskulari
F'analiżi miġbura tad-dejta minn 13-il studju, l-inċidenza ġlobali ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali u puplesija mhux fatali kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'25 mg alogliptin, kontroll attiv jew plaċebo.

Barra dan, sar studju prospettiv u randomised dwar riżultati ta' sigurtà kardjovaskulari b'5,380 pazjent b'riskju kardjovaskulari eżistenti għoli biex jeżamina l-effett ta' alogliptin meta mqabbel mal-plaċebo (meta jiżdied ma' kura standard) fuq avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE - *major adverse cardiovascular events*) inkluż iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe avveniment fil-kompożitu ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali u puplesija mhux fatali f'pazjenti b'avveniment koronarju akut reċenti (15 sa 90 jum). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom età medja ta' 61 sena, tul medju tad-dijabete ta' 9.2 snin, u HbA1c medju ta' 8.0%.

L-istudju wera li alogliptin ma żiedx r-riskju li wieħed ikollu MACE meta mqabbel mal-plaċebo [Proporzjon ta' Periklu: 0.96; Intervall ta' Kunfidenza ta' 99% fuq naħa waħda: 0-1.16]. Fil-grupp ta' alogliptin, 11.3% tal-pazjenti kellhom MACE meta mqabbel ma' 11.8% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Tabella 4. MACE Irrappurtati fl-istudju dwar riżultati kardjovaskulari		
	Numru ta' Pazjenti (%)	
	Alogliptin 25 mg	**Plaċebo**
	N=2,701	N=2,679
Punt Finali Primarju Kompost [L-Ewwel Avveniment ta' Mewt CV, MI Mhux Fatali u Puplesija Mhux Fatali]	**305 (11.3)**	**316 (11.8)**
Mewt Karjdovaskulari*	89 (3.3)	111 (4.1)
Infart Mijokardijaku Mhux Fatali	187 (6.9)	173 (6.5)
Puplesija Mhux Fatali	29 (1.1)	32 (1.2)
* B'kollox kien hemm 153 individwu (5.7%) fil-grupp ta' alogliptin u 173 individwu (6.5%) fil-grupp tal-plaċebo li mietu (mortalità minn kull kawża)		

Kien hemm 703 pazjent li kellhom avveniment fi ħdan il-punt finali sekondarju kompost ta' MACE (l-ewwel avveniment ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali u vaskularizzazzjoni urġenti mill-ġdid minħabba anġina mhux stabbli). Fil-grupp ta' alogliptin, 12.7% (344 individwu) kellhom episodju fi ħdan il-punt finali sekondarju kompost ta' MACE, meta mqabbel ma' 13.4% (359 individwu) fil-grupp tal-plaċebo [Proporzjon ta' Periklu = 0.95; Intervall ta' kunfidenza ta' 99% fuq naħa waħda: 0-1.14].

Fi studji kliniċi b'kontroll, l-inċidenza ta' rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb b'kura bi pioglitazone kienet l-istess bħal tal-gruppi ta' trattament bi plaċebo, metformin u sulphonylurea, iżda żdiedet meta ntuża f'terapija kombinata ma' insulina. Fi studju dwar ir-riżultati ta' pazjenti b'mard makrovaskulari maġġuri li kien jeżisti minn qabel, l-inċidenza ta' insuffiċjenza kardijaka severa kienet ta' 1.6% ogħla bi pioglitazone milli bi plaċebo meta dan jiżdied ma' terapija li kienet jinkludi l-insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal żieda fl-imwiet f'dan l-istudju. Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrappurtata b'mod rari bl-użu fis-suq ta' pioglitazone, iżda b'mod aktar frekwenti meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza kardijaka.

Fi studju dwar ir-riżultati kardjovaskulari, PROactive, 5,238 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġuri diġà eżistenti, intagħżlu b'mod każwali għal pioglitazone jew plaċebo flimkien ma' terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti, għal sa 3.5 snin. Il-popolazzjoni tal-istudju kellha età medja ta' 62 sena; iż-żmien medju ta' kemm kien ilha d-dijabete kien ta' 9.5 snin. Madwar terz tal-pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina flimkien ma' metformin u/jew sulphonylurea. Biex ikunu eliġibbli, il-pazjenti ried ikollhom wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardijaku, puplesija, intervent kardijaku perkutanju jew bypass graft tal-arterja koronarja, sindromu koronarju akut, mard tal-arterja koronarja, jew mard ostruttiv tal-arterji periferali. Kważi nofs il-pazjenti kellhom infart mijokardjali preċedenti u madwar 20% kellhom puplesija. Madwar nofs il-popolazzjoni tal-istudju kellhom mill-inqas tnejn mill-kriterji kardjovaskulari fil-passat biex setgħu jiġu arwolati. Kważi l-individwi kollha (95%) kienu qed jirċievu prodotti mediċinali kardjovaskulari (imblokkaturi beta, impedituri għal enzima li tikkonverti angiotensin (ACE-angiotensin-converting-enzyme), antagonisti ta' angiotensin II, imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju, nitrati, dijuretiċi, acetylsalicylic acid, statins, fibrates).

Għalkemm l-istudju falla rigward il-punt aħħari primarju tiegħu, li kien kompost ta' mortalità dovuta għal kull kawża, infart mijokardjali mhux fatali, puplesija, sindromu koronarju akut, amputazzjoni maġġuri tar-riġlejn, rivaskularizzazzjoni koronarja u rivaskularizzazzjoni tar-riġlejn, ir-riżultati jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda tħassib kardjovaskulari fuq tul ta' żmien dwar l-użu ta' pioglitazone. Madankollu, l-inċidenzi ta' edima, żieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb żdiedu. Ebda żieda fil-mortalità minn insuffiċjenza tal-qalb ma ġiet osservata.

Ipogliċemija
F'analiżi miġbura tat-tagħrif minn 12-il studju, l-inċidenza globali ta' kull episodju ta' ipogliċemija kien aktar baxx f'pazjenti kkurati b'alogliptin 25 mg milli f'pazjenti kkurati b'alogliptin 12.5 mg, kontroll attiv jew plaċebo (3.6%, 4.6%, 12.9% u 6.2%, rispettivament). Il-maġġoranza ta' dawn l-episodji kienu ħfief sa moderati fl-intensità. L-inċidenza globali ta' episodji ta' ipogliċemija severa kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'alogliptin 25 mg jew alogliptin 12.5 mg, u inqas mill-inċidenza f'pazjenti kkurati b'kontroll attiv jew plaċebo (0.1%, 0.1%, 0.4% u 0.4%, rispettivament). Fl-istudju prospettiv, randomised u kkontrollat dwar riżultati kardjovaskulari, avvenimenti ta' ipogliċemija rrappurtati mill-investigatur kienu simili f'pazjenti li rċevew plaċebo (6.5%) u f'pazjenti li rċevew alogliptin (6.7%) flimkien ma' kura standard.

Studju kliniku ta' alogliptin bħala terapija aġġuntiva bi pioglitazone wriet li ma kienx hemm żieda klinikament rilevanti fir-rata ta' ipogliċemija meta mqabbla mal-plaċebo. L-inċidenza ta' ipogliċemija kienet akbar meta alogliptin intuża bħala terapija tripla ma' pioglitazone u metformin (meta mqabbla ma' kontroll attiv). Dan ġie osservat ukoll b'impedituri oħra ta' DPP-4.

Pazjenti (≥ 65 sena) b'dijabete mellitus ta' tip 2 huma kkunsidrati aktar suxxettibbli għal episodji ta' ipogliċemija minn pazjenti ta' < 65 sena. F'analiżi miġbura tad-dejta minn 12-il studju, l-inċidenza globali ta' kull episodju ta' ipogliċemija kienet simili f'pazjenti ta' ≥ 65 sena kkurati b'alogliptin 25 mg (3.8%) bħal dik ta' pazjenti ta' < 65 sena (3.6%).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Incresync f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura għal dijabete mellitus ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza f'individwi b'saħħithom wera li l-pilloli miksija b'rita ta' Incresync huma bijoekwivalenti għad-dożi korrispondenti ta' alogliptin u pioglitazone meta dawn jiġu mogħtija flimkien bħala pilloli separati.

L-għoti konġunt ta' 25 mg alogliptin darba kuljum u 45 mg pioglitazone darba kuljum għal 12-il jum f'individwi b'saħħithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin, pioglitazone jew il-metaboliti attivi tagħhom.

L-għoti ta' Incresync mal-ikel ma rriżultax f'bidla fl-espożizzjoni totali għal alogliptin jew pioglitazone. Incresync jista', għalhekk, jingħata ma' jew mingħajr ikel.

Is-sezzjoni li ġejja tiddeskrivi fil-qosor il-karatteristiċi farmakokinetiċi tal-komponenti individwali ta' Incresync (alogliptin/pioglitazone) kif irrapportat fis-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom.

<u>Alogliptin</u>

Il-farmakokinetika ta' alogliptin ġiet murija li hija simili f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2.

<u>*Assorbiment*</u>
Il-bijodisponibilità assoluta ta' alogliptin hija ta' madwar 100%.

L-għoti mal-ikel b'ħafna xaħam ma rriżulta f'ebda bidla fl-espożizzjoni totali u massima għal alogliptin. Għalhekk, alogliptin jista' jingħata bi jew mingħajr ikel.

Wara l-għoti ta' dożi orali waħidhom sa 800 mg f'individwi f'saħħithom, alogliptin kien assorbit malajr bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu minn siegħa sa sagħtejn (T_{max} medjan) wara t-teħid.

L-ebda akkumulazzjoni klinikament rilevanti wara dożaġġ multiplu ma kienet osservata la f'individwi b'saħħithom jew f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2.

L-esponiment totali u massimu għal alogliptin żdiedu proporzjonalment f'dożi singoli ta' 6.25 mg sa 100 mg alogliptin (li jkopru medda ta' dożi terapewtiċi). Il-koeffiċjent ta' varjabilità bejn individwu u ieħor għal alogliptin AUC kien żgħir (17%).

<u>*Distribuzzjoni*</u>
Wara doża waħda ta' alogliptin 12.5 mg ġol-vina lil individwi b'saħħithom, il-volum ta' distribuzzjoni matul il-fażi terminali kienet ta' 417 L li jindika li s-sustanza attiva ġiet distribwita tajjeb fit-tessuti.

Alogliptin huwa 20-30% marbut ma' proteini tal-plażma.

<u>*Bijotrasformazzjoni*</u>
Alogliptin ma jgħaddix minn metaboliżmu estensiv, b'60-70% tad-doża titneħħa bħala sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina.

Żewġ metaboliti minuri nstabu wara l-għoti ta' doża orali ta' [^{14}C] alogliptin, N-demethylated alogliptin, M-I (< 1% tal-kompost ġenitur), u N-acetylated alogliptin, M-II (< 6% tal-kompost ġenitur). M-I huwa metabolit attiv u huwa impeditur selettiv ħafna ta' DPP-4 simili għal alogliptin; M-II ma juri l-ebda attività inibitorja lejn DPP-4 jew enzimi relatati oħra ta' DPP. Tagħrif *in vitro* jindika li CYP2D6 u CYP3A4 jikkontribwixxu għall-metabiliżmu ristrett ta' alogliptin.

Studji *in vitro* jindikaw li alogliptin ma jinduċix CYP1A2, CYP2B6 u CYP2C9 u ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4 f'konċentrazzjonijiet miksuba bid-doża rakkomandata ta' 25 mg alogliptin. Studji *in vitro* wrew li alogliptin hu induttur ħafif ta' CYP3A4 iżda ma ntweriex li alogliptin jinduċi CYP3A4 fi studji in vivo.

Fi studji *in vitro*, alogliptin ma kienx inibitur tat-trasportaturi tal-kliewi li ġejjin; OAT1, OAT3 u OCT2.

Alogliptin jeżisti prinċipalment bħala l-(R)-enantiomer (> 99%) u jgħaddi minn ftit jew xejn konverżjoni kirali *in vivo* għall-(S)-enantiomer. L-(S)-enantiomer ma jistax jiġi osservat f'dożi terapewtiċi.

Eliminazzjoni
Alogliptin jiġi eliminat b'half-life terminali medju ($T_{1/2}$) ta' madwar 21 siegħa.

Wara l-għoti orali ta' [^{14}C] alogliptin, 76% tar-radjuattività totali ġiet eliminata fl-awrina u 13% kienet irkuprata fl-ippurgar.

It-tneħħija medja mill-kliewi ta' alogliptin (170 mL/min) kienet akbar mir-rata medja ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (madwar 120 mL/min), li tissuġġerixxi tneħħija renali attiva.

Dipendenza fuq il-ħin
Espożizzjoni totali ($AUC_{(0\text{-}inf)}$) għal alogliptin wara l-għoti ta' doża waħda kien simili għall-espożizzjoni matul intervall ta' doża waħda ($AUC_{(0\text{-}24)}$) wara 6 ijiem ta' dożaġġ ta' darba kuljum. Dan jindika li l-kinetiċi ta' alogliptin mhuwiex dipendenti fuq il-ħin wara dożaġġ multiplu.

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment tal-kliewi
Doża waħda ta' 50 mg alogliptin kienet mogħtija lil 4 gruppi ta' pazjenti bi gradi diversi ta' indeboliment tal-kliewi (CrCl permezz tal-formula Cockcroft-Gault): ħfief (CrCl = > 50 sa ≤ 80 mL/min), moderati (CrCl = ≥ 30 sa ≤ 50 mL/min), severi (CrCl = < 30 mL/min) u mard tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodijalisi.

Ġiet osservata żieda ta' madwar 1.7 darbiet aktar fl-AUC għal alogliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif. Madankollu, peress li d-distribuzzjoni ta' valuri ta' AUC għal alogliptin f'dawn il-pazjenti kienet fl-istess firxa bħall-individwi ta' kontroll, l-ebda aġġustament fid-doża ta' alogliptin għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi ma hija neċessarja (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever, jew b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodijaliżi, żieda fl-esponiment sistemiku għal alogliptin ta' madwar 2 u 4 darbiet kienet osservata, rispettivament. (Pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju kellhom dijaliżi tad-demm immedjatament wara d-dożaġġ alogliptin. Fuq il-bażi ta' konċentrazzjonijiet medji tad-dijalizzat, madwar 7% tas-sustanza attiva kienet mneħħija matul sessjoni ta' emodijalizi ta' 3 sigħat. Għalhekk, sabiex jinżammu esponimenti sistemiċi għal alogliptin li huma simili għal dawk osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, dożi aktar baxxi ta' alogliptin għandhom jintużaw f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever, jew b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jeħtieġu dijaliżi (ara hawn fuq u sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied
L-espożizzjoni totali għal alogliptin kienet ta' madwar 10% aktar baxxa u l-espożizzjoni massima kienet madwar 8% aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat meta mqabbel ma' individwi bħala kontroll. Il-kobor ta' dan it-tnaqqis ma kienx ikkunsidrat li hu klinikament rilevanti. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ta' alogliptin mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat (punteġġi ta' Child-Pugh ta' 5 sa 9). Alogliptin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (punteġġ ta' Child-Pugh > 9, ara sezzjoni 4.2).

Età, sess, razza, piż tal-ġisem
L-età (65-81 sena), is-sess tal-persuna, ir-razza (bojod, suwed u Asjatiċi) u l-piż tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika
Il-farmakokinetiċi ta' alogliptin fi tfal u adolexxenti ta' <18-il sena ma ġiex determinata s'issa. Dejta mhux disponibbli (ara sezzjoni 4.2).

Pioglitazone

Assorbiment
Wara l-għoti mill-ħalq, pioglitazone jiġi assorbit malajr u l-konċentrazzjonijiet massimi ta' pioglitazone mhux mibdul fis-serum normalment jintlaħqu sagħtejn wara l-għoti. Żidiet proporzjonali fil-konċentrazzjoni fis-serum kienet osservata f'dozi minn 2-60 mg. L-istat fiss jintlaħaq wara 4-7 ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx għal akkumulazzjoni tal-mediċina jew tal-metaboliti. L-assorbiment mhux influwenzat mit-teħid ta' ikel. Il-bijodisponibilità assoluta hi aktar minn 80%.

Distribuzzjoni
Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fil-bnedmin huwa ta' 19 L.

Pioglitazone u l-metaboliti attivi huma estensivament marbuta ma' proteina fil-plażma (> 99%).

Bijotrasformazzjoni
Pioglitazone jgħaddi minn metaboliżmu epatiku estensiv ta' idroksilazzjoni tal-gruppi ta' methylene alifatiku. Dan isir prinċipalment permezz ta' cytochrome P450 2C8 għalkemm iżoformi oħra jistgħu jkunu involuti fi grad inqas. Tlieta mis-sitt metaboliti identifikati ta' pioglitazone huma attivi (M-II, M-III, u M-IV). Meta l-attività, il-konċentrazzjonijiet u l-irbit mal-proteini jittieħdu inkonsiderazzjoni, pioglitazone u l-metabolit M-III ikkontribwew bl-istess ammont għall-effikaċja. Fuq din il-bażi, il-kontribuzzjoni ta' M-IV għall-effikaċja huwa madwar 3 darbiet dik ta' pioglitazone waqt l-effikaċja relattiva ta' M-II hija minima.

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza li pioglitazone jimpedixxi xi sottotip ta' cytochrome P450. M'hemm l-ebda induzzjoni tal-iżoenzimi induċibbli prinċipali ta' P450, 1A, 2C8/9 u 3A4 fil-bniedem.

Studji dwar interazzjoni wrew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett relevanti la fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon jew metformin. L-għoti fl-istess ħin ta' pioglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' cythochrome P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokrom P450 2C8) huwa rrappurtat li jżid jew inaqqas, rispettivament, il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone fis-serum (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni
Wara għoti orali ta' pioglitazone radjutikkettat lil bniedem, it-tikketta miġbura kienet l-aktar fl-ippurgar (55%) u ammont inqas fl-awrina (45%). Fl-annimali, kien biss ammont żgħir ta' pioglitazone mhux mibdul seta' jiġi osservat kemm fl-awrina u kemm fl-ippurgar. Il-medja tal-half-life ta' eliminazzjoni ta' pioglitazone mhux mibdul fis-serum fil-bniedem hi ta' 5 sa 6 sigħat u għall-metaboliti attivi tiegħu hija ta' bejn 16-il siegħa sa 23 siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment tal-kliewi
F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, il-konċentrazzjonijiet ta' pioglitazone u l-metaboliti tiegħu fis-serum huma inqas minn dawk li dehru f'individwi b'funzjoni tal-kliewi normali, iżda t-tneħħija mill-ħalq tas-sustanża oriġinali hija simili. Għalhekk, il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone mhux marbut (liberu) ma tinbidilx (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied
Il-konċentrazzjoni totali ta' pioglitazone fis-serum ma nbidlitx, iżda kien hemm żieda fil-volum ta' distribuzzjoni. Tneħħija intrinsika hija għalhekk imnaqqsa flimkien ma' porzjon ogħla ta' pioglitazone mhux marbut (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani (≥ 65 sena)
Il-farmakokinetika fl-istat fiss hija simili f'pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar u ż-żgħażagħ (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika
Il-farmakokinetiċi ta' pioglitazone fi tfal u adolexxenti ta' <18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 4.2).

Incresync

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment tal-kliewi
Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, Incresync 12.5 mg/30 mg jew 12.5 mg/45 mg għandu jingħata darba kuljum. Incresync mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jeħtieġ id-dijaliżi. L-ebda aġġustament ta' Incresync mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied
Minħabba l-komponent pioglitazone tiegħu, Incresync m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji fl-annimali li damu sa 13-il ġimgħa saru bis-sustanzi kombinati f'Incresync.

Kura konkomitanti b'alogliptin u pioglitazone ma pproduċietx effetti tossiċi ġodda, u lanqas ma kabbret xi riżultati marbuta ma' pioglitazone. Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-tossikokinetika ta' kwalunkwe wieħed mill-komposti.

Trattament ta' kombinazzjoni b'alogliptin u pioglitazone fuq firien tqal żied ftit l-effetti marbuta ma' pioglitazone ta' dewmien fl-iżvilupp u varjazzjonijiet vixxerali, imma ma wassalx għal mortalità embrijofetali jew teratoġeniċità.

It-tagħrif li ġej hu riżultat ta' studji mwettqa b'alogliptin jew pioglitazone individwalment.

Alogliptin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, u tossikoloġija ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-livell ta' effetti avversi mhux osservati (NOAEL - no-observed-adverse-effect level) fl-istudji dwar tossiċità b'doża ripetuta fil-firien u l-klieb għal tul ta' sa 26 u 39 ġimgħa, rispettivament, ipproduċa marġni ta' esponiment li kienu madwar 147 u 227 darba, rispettivament, tal-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 25 mg alogliptin.

Alogliptin ma kienx ġenotossiku f'sensiela standard ta' studji *in vitro u* in *vivo* dwar il-ġenotossiċità.

Alogliptin ma kienx karċinoġeniku fi studji dwar il-karċinoġeniċità li damu sentejn li saru fil-firien u l-ġrieden. Iperplasija sempliċi transizzjonali taċ-ċelluli minima sa ħafifa ġiet osservata fil-bużżieqa tal-awrina ta' firien irġiel fl-inqas doża li ntużat (27 darba tal-esponiment uman) mingħajr ma ġie stabbilit NOEL ċar (livell ta' ebda effett osservat).

L-ebda effetti avversi ta' alogliptin ma kienu osservati fuq il-fertilità, prestazzjoni riproduttiva jew żvilupp embrijoniku bikri fil-firien sa esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata. Għalkemm il-fertilità ma kinitx affettwata, żieda statistika żgħira ta' sperma anormali ġiet osservata fl-irġiel f'esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata.

Trasferiment mill-plaċenta ta' alogliptin iseħħ fil-firien.

Alogliptin ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fniek b'esponiment sistemiku fl-NOAELs meqjus ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata. Dożi ogħla ta' alogliptin ma kinux teratoġeniċi imma rriżultaw f'tossiċità materna, u kienu assoċjati ma' dewmien u/jew nuqqas ta' ossifikazzjoni fl-għadam u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ma għamlux ħsara lill-embriju li kien qed jiżviluppa jew affettwaw it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ. Dożi ogħla ta' alogliptin naqqsu l-piż tal-ġisem tal-frieħ u eżerċitaw xi effetti ta' żvilupp kkunsidrati li huma sekondarji għall-piż baxx tal-ġisem.

Studji fuq firien li qed ireddgħu jindikaw li alogliptin jiġi eliminat fil-ħalib.

L-ebda effetti relatati ma' alogliptin ma kienu osservati f'firien minorenni wara li ngħataw dożi ripetuti għal 4 u 8 ġimgħat.

Pioglitazone

Fi studji tossikoloġiċi, l-espansjoni fil-volum tal-plażma b'emodilwazzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika riversibbli kienu konsistentement apparenti wara dożi ripetuti fil-ġrieden, firien, klieb u xadini. Barra minn hekk, kienu osservati depożiti ogħla ta' grass u infiltrazzjoni. Dawn ir-riżultati kienu osservati fl-ispeċi kollha f'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ≤ 4 darbiet tal-espożizzjoni klinika. Restrizzjoni fl-iżvilupp tal-fetu kienet apparenti fi studji fuq annimali bi pioglitazone. Dan kien attribwit għall-azzjoni ta' pioglitazone li jnaqqas l-iperinsulinemija tal-omm u jżid ir-reżistenza għall-insulina li sseħħ waqt it-tqala, biex b'hekk titnaqqas id-disponibilità ta' sottostrati metaboliċi għall-iżvilupp tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f'sensiela komprensiva ta' assaġġi ġenotossiċi *in vivo* u *in vitro*. Żjieda fl-inċidenza ta' iperplażja (irġiel u nisa) u tumuri (irġiel) fl-epitilju tal-bużżieqa tal-awrina kienet apparenti fil-firien ikkurati b'pioglitazone sa sentejn.

Il-formazzjoni u l-preżenza ta' kalkuli fis-sistema urinarja mal-irritazzjoni sussegwenti u iperplażja ġew ippostulati bħala l-bażi mekkanistika għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-firien maskili. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar f'firien irġiel wera li l-għoti ta' pioglitazone rriżulta f'inċidenza ogħla ta' bidliet iperplastiċi fil-bużżieqa tal-awrina. Aċidifikazzjoni djetetika naqset b'mod sinifikanti iżda ma eliminatx l-inċidenza ta' tumuri. Il-preżenza ta' mikrokristalli aggravat ir-rispons iperplastiku imma ma kinitx meqjus bħala l-kawża primarja ta' bidliet iperplastiċi. Ir-relevanza għall-bnedmin tar-riżultati tumoriġeniċi fil-firien irġiel ma tistax tiġi eskluża.

Ma kien hemm ebda rispons tumuroġeniku fil-ġrieden ta' kwalunkwe sess. Iperplażja tal-bużżieqa tal-awrina ma dehritx fil-klieb jew xadini kkurati bi pioglitazone għal sa 12-il xahar.

F'mudell fuq l-annimali ta' polipożi adenomatuża familjali, kura b'żewġ thiazolidinediones oħra, kien hemm żieda fil-multipliċità ta' tumuri fil-kolon. Ir-rilevanza ta' dan ir-riżultat għadu mhux magħruf.

Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

L-ebda impatt ambjentali mhu antiċipat mill-użu kliniku ta' pioglitazone.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Mannitol
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Lactose monohydrate

Il-kisja tal-pillola

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita	**Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita**	**Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita**	**Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita**
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Talc	Talc	Talc	Talc
Titanium dioxide (E171)	Titanium dioxide (E171)	Titanium dioxide (E171)	Titanium dioxide (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Iron oxide red (E172)	Iron oxide red (E172)	Iron oxide red (E172)	Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)		Iron oxide yellow (E172)	

Linka tal-istampar

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita	**Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita**	**Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita**	**Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita**
Shellac	Shellac	Shellac	Shellac
Iron oxide red (E172)	Iron oxide red (E172)	Iron oxide black (E172)	Iron oxide black (E172)
Carnauba wax	Carnauba wax		
Glycerol mono-oleate	Glycerol mono-oleate		

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' nylon/aluminium polyvinyl chloride (PVC) b'fojl tal-aluminju li tista' timbuttah biex toħroġ il-pillola. Daqsijiet tal-pakkett ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/842/001-036

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19/09/2013
Data tal-aħħar awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu

ANNESS II

A. **MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprovdi pakkett edukattiv li hi intenzjonat għat-tobba kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jużaw alogliptin/pioglitazone. Qabel id-distribuzzjoni tal-gwida għal dawk li jagħtu riċetta f'kull Stat Membru, id-detentur tal-awtorizazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, mal-awtorità kompetenti nazzjonali.

Dan il-pakkett edukattiv huwa mmirat biex issaħħaħ l-għarfien ta' riskji importanti identifikati ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina u insuffiċjenza tal-qalb u r-rakkomandazzjonijiet ġenerali maħsuba biex jottimizzaw il-marġni tal-benefiċċju-riskju fil-livell tal-pazjent.

Il-pakkett edukattiv għat-tobba għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-fuljett ta' tagħrif
- Il-Gwida Għal Min Jippreskrivi

Il-Gwida Għal Min Jippreskrivi għandha tenfasizza dan li ġej:

- Kriterji tal-għażla tal-pazjent li jinkludu li Pioglitazone m'għandux jintuża bħala kura primarja u tenfasizza l-ħtieġa għal reviżjoni regolari tal-benefiċċju tat-trattament.
- Ir-riskju ta' riskju tal-kanċer tal-bużżieqa tal-awrina u parir rilevanti għat-tnaqqis tar-riskju.
- Ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb u parir rilevanti għat-tnaqqis tar-riskju.
- Kawtela fl-użu fl-anzjani fid-dawl tar-riskji relatati mal-età (b'mod partikulari ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina, ksur u insuffiċjenza tal-qalb).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita

alogliptin/pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg alogliptin (bħala benzoate) u 30 mg pioglitazone (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b’rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/842/019 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/842/020 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/021 28 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/022 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/023 56 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/024 60 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/025 90 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/026 98 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/027 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Incresync 25 mg/30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 25 mg/30 mg pilloli

alogliptin/pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita

alogliptin/pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg alogliptin (bħala benzoate) u 45 mg pioglitazone (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdita’.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/842/028 10 pilloli miksija b’rita
EU/1/13/842/029 14-il pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/030 28 pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/031 30 pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/032 56 pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/033 60 pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/034 90 pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/035 98 pillola miksija b’rita
EU/1/13/842/036 100 pillola miksija b’rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Incresync 25 mg/45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 25 mg/45 mg pilloli

alogliptin/pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita

alogliptin/pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (bħala benzoate) u 30 mg pioglitazone (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/842/001 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/842/002 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/003 28 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/004 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/005 56 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/006 60 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/007 90 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/008 98 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/009 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Incresync 12.5 mg/30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli

Alogliptin/pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita

alogliptin/pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (bħala benzoate) u 45 mg pioglitazone (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠ

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/842/010 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/842/011 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/012 28 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/013 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/014 56 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/015 60 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/016 90 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/017 98 pillola miksija b'rita
EU/1/13/842/018 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Incresync 12.5 mg/45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli

alogliptin/pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita
Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
alogliptin/pioglitazone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Incresync u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Incresync
3. Kif għandek tieħu Incresync
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Incresync
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Incresync u għalxiex jintuża

X'inhu Incresync
Incresync fih żewġ mediċini differenti msejħin alogliptin u pioglitazone f'pillola waħda:

- alogliptin jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejħu impedituri DPP-4 (impedituri ta' dipeptidyl peptidase-4). Alogliptin jaġixxi billi jżid il-livelli tal-insulina fil-ġisem wara ikla u jnaqqas l-ammont ta' zokkor fil-ġisem.
- pioglitazone jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejħa thiazolidinediones. Hu jgħin lill-ġismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li jipproduċi.

Dawn iż-żewġ gruppi ta' mediċini huma "antidijabetiċi orali".

Għalxiex jintuża Incresync
Huwa jintuża biex ibaxxi l-livell ta' zokkor fid-demm f'adulti b'dijabete ta' tip 2. Id-dijabete ta' tip 2 tissejjaħ ukoll dijabete mellitus li ma tiddependix mill-insulina jew NIDDM.

Incresync jittieħed meta z-zokkor fid-demm tiegħek ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'mod adegwat mid-dieta, l-eżerċizzju fiżiku u mediċini antidijabetiċi oħra li jittieħdu mill-ħalq bħal pioglitazone, jew pioglitazone u metformin meta jittieħdu flimkien. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk Incresync hux jaħdem 3 sa 6 xhur wara li tibda tieħdu.

Jekk diġà qed tieħu kemm alogliptin u pioglitazone bħala pilloli individwali, Incresync jista' jieħu posthom f'pillola waħda.

Huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju li l-infermiera jew tabib tiegħek ikunu tawk.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Incresync

Tiħux Incresync:
- jekk inti allerġiku għal alogliptin, pioglitazone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk kellek reazzjoni allerġika serja għal kwalunkwe mediċini simili oħrajn li tieħu biex tikkontrolla l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek. Sintomi ta' reazzjoni allerġika serja jistgħu jinkludu; raxx, irqajja' ħomor imtella' fuq il-ġilda (urtikarja), nefħa tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, u gerżuma li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibla'. Is-sintomi oħrajn jistgħu jinkludu ħakk ġenerali u sensazzjoni ta' sħana speċjalment li jaffettwaw l-ġilda tar-ras, il-ħalq, il-gerżuma, il-pali tal-idejn u l-qiegħ tas-saqajn (Sindrome ta' Stevens-Johnson).
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb jew fil-passat kellek insuffiċjenza tal-qalb.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk għandek ketoaċidożi dijabetika (kumplikazzjoni serja tad-dijabete kkontrollata ħażin). Is-sintomi jinkludu għatx eċċessiv, awrina frekwenti, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar u telf ta' piż malajr.
- jekk kellek jew qatt kellek kanċer tal-bużżieqa tal-awrina.
- jekk għandek id-demm fl-awrina li t-tabib tiegħek ma vverifikax. Tiħux Incresync u għid lit-tabib tiegħek jiċċekkjalek l-awrina kemm jista' jkun malajr.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Incresync:
- jekk għandek dijabete ta' tip 1 (ġismek ma jipproduċix insulina).
- jekk qed tieħu mediċina antidijabetika magħrufa bħala sulphonylurea (eż. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) jew insulina.
- jekk tbati minn mard tal-qalb jew żamma ta' fluwidi. Jekk tieħu mediċini anti-infjammatorji li wkoll jistgħu jikkawżaw żamma ta' fluwidu u nefħa, għandek tgħid lit-tabib tiegħek ukoll.
- jekk inti anzjan u qed tieħu l-insulina, peress li inti tista' tkun f'riskju ogħla ta' problemi fil-qalb.
- jekk għandek problema fil-fwied jew kliewi. Qabel ma tibda tieħu din il-mediċina ser ikollok kampjun tad-demm meħud biex jiġi ċċekkjat kif qed jaħdmu l-fwied u l-kliewi tiegħek. Din il-verifika tista' tiġi ripetuta f'intervalli. F'każ ta' mard tal-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' Incresync.
- jekk għandek tip speċjali ta' marda tal-għajnejn dijabetika li tissejjaħ oedema makulari (nefħa fil-parti ta' wara tal-għajn).
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (sindromu poliċistiku fl-ovarji). Jista' jkun hemm possibilità akbar li toħroġ tqila għax inti tista' tovula mill-ġdid meta tieħu Incresync. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni adattata sabiex tevita il-possibilità mhux ippjanata li tinqabad tqila.
- jekk kellek reazzjonijiet allerġiċi għal xi mediċini oħra li inti tieħu biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- jekk għandek jew kellek mard tal-frixa.

Bidliet żgħar fl-għadd ta' ċelluli jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddiskuti r-riżultati miegħek.

Għadd ogħla ta' ksur fl-għadam ġie osservat fil-pazjenti, speċjalment fin-nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone. It-tabib tiegħek se jikkunsidra dan meta jkun qed jittratta d-dijabete tiegħek.

Tfal u adolexxenti
Incresync mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minħabba n-nuqqas ta' tagħrif f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Incresync
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu xi wieħed minn dawn il-mediċini li ġejjin:
- gemfibrozil (li jintuża biex ibaxxi l-kolesterol)
- rifampicin (li jintuża għall-kura tat-tuberkolosi u infezzjonijiet oħra)

Iz-zokkor fid-demm tiegħek ser jiġi ċċekkjat u d-doża tiegħek ta' Incresync għandha mnejn tiġi mibdula.

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

M'hemm l-ebda esperjenza bl-użu ta' Incresync f'nisa tqal jew waqt it-treddigħ. Incresync m'għandux jintuża waqt it-tqala jew it-treddigħ.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Jista' jkun li tesperjenza disturbi viżivi waqt li qed tieħu din il-mediċina. Jekk dan jiġri lilek, issuqx jew tuża xi għodod jew magni. Li tieħu Incresync flimkien ma' mediċini oħrajn kontra d-dijabete jista' jikkawża livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipogliċemija), u dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u tuża l-magni.

Incresync fih lactose
Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Incresync

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm għandek tieħu Incresync u jekk ikollok bżonn tibdel l-ammont ta' mediċini oħra li qed tieħu.

Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum hija ta' pillola waħda ta' 25 mg/45 mg.

Incresync għandu jittieħed darba kuljum. Ibla' l-pillol(a/i) tiegħek sħiħa bl-ilma. Tista' tieħu din il-mediċina bi jew mingħajr ikel.

Jekk għandek mard tal-kliewi t-tabib tiegħek għandu mnejn jordnalek doża mnaqqsa.

Jekk qed issegwi dieta dijabetika, għandek tkompli biha waqt li qed tieħu Incresync.

Il-piż tiegħek għandu jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari; jekk il-piż tiegħek jiżdied, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu aktar Incresync milli suppost
Jekk tieħu aktar pilloli milli suppost, jew jekk xi ħadd ieħor jew tifel jew tifla jieħdu l-mediċina tiegħek, ikkuntattja jew mur fl-eqreb ċentru ta' emerġenza minnufih. Ħu dan il-fuljett jew xi pilloli miegħek sabiex it-tabib tiegħek ikun jaf eżattament dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tieħu Incresync
Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar dan. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Incresync
M'għandekx tieqaf tieħu Incresync mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Il-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tieqaf tieħu Incresync.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

WAQQAF it-teħid ta' Incresync u kkuntattja lit-tabib immedjatament jekk tinnota xi **effetti sekondarji serji** minn dawn li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- **Uġigħ fl-għadam f'daqqa u sever jew immobilità** (partikolarment fin-nisa).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):
- **Sintomi ta' kanċer tal-bużżieqa** tal-awrina li jinkludu demm fl-awrina, uġigħ meta tgħaddi l-awrina jew ħtieġa f'daqqa li tgħaddi l-awrina.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):
- **Reazzjoni allerġika**. Is-sintomi jistgħu jinkludu: raxx, ħorriqija, problemi biex tibla' jew tieħu n-nifs, nefħa tax-xufftejn, il-wiċċ, griżmejn jew ilsien u li jħossok ħażin.
- **Reazzjoni allerġika severa:** leżjonijiet tal-ġilda jew tikek fuq il-ġilda tiegħek, li jistgħu jagħmlu progress għall selħiet mdawra minn ċrieki ħomor, nfafet u / jew tqaxxir tal-ġilda possibilment b'sintomi bħal ħakk, deni, tħossok marid in ġenerali, uġigħ fil-ġogi, problemi fil-vista, ħruq, uġigħ jew ħakk fl-għajnejn u selħiet fil-ħalq (sindromu ta' Stevens-Johnson u Eritema multiforme).
- **Uġigħ sever u persistenti** fiż-żaqq (fiż-żona tal-istonku) li jista' jilħaq f'dahrek, kif ukoll dardir u rimettar, peress li dan jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).

Għandek ukoll **tiddiskuti mat-tabib tiegħek** jekk tesperjenza l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni:
- **Sintomi ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm** (ipogliċemija) jistgħu jseħħu meta Incresync jittieħed flimkien ma' insulina jew sulphonylureas (eż. glipizide, tolbutamide, glibenclamide). Is-sintomi jistgħu jinkludu: tregħid, għaraq, ansjetà, vista mċajpra, xufftejn inemnmu, sfurija, bidla fil-burdata jew tħossok konfuż. Iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jaqa' taħt il-livell normali, iżda jista' jiżdied mill-ġdid bit-teħid ta' zokkor. Huwa rakkomandat li inti żżomm fuqek xi kubi taz-zokkor, ħelu, gallettini jew meraq tal-frott biz-zokkor.
- Sintomi ta' riħ jew tal-influwenza bħal uġigħ fil-griżmejn, imnieħer miżdud jew imblokkat tħossok għajjien, deni, tkexkix ta' bard, uġigħ tal-ġisem, sogħla xotta
- Infjammazzjoni tas-sinuses (sinusite)
- Ħakk tal-ġilda
- Uġigħ ta' ras
- Uġigħ fl-istonku
- Dijarea
- Indiġestjoni, ħruq ta' stonku
- Tħossok imdardar
- Uġigħ fl-għadam
- Tħoss tmewwit fi kwalunkwe parti ta' ġismek
- Vista mċajpra jew tara kollox mgħawweġ
- Żieda fil-piż
- Idejn jew saqajn minfuħin

- Raxx

Mhux komuni:
- Diffikultà biex torqod

Mhux magħruf:
- Disturbi fil-vista (ikkawżati minn kundizzjoni msejħa edema makulari).
- Problemi tal-fwied bħal dardir jew rimettar, uġigħ fl-istonku, għeja mhux tas-soltu jew inspjegabbli, telf ta' aptit, awrina skura jew sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Incresync

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali. Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Incresync
- Is-**sustanzi attivi** huma alogliptin u pioglitazone.

Kull pillola miksija b'rita ta' 25 mg/30 mg fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg alogliptin u 45 mg pioglitazone.
- Is-**sustanzi mhux attivi l-oħra** huma mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), macrogol 8000, shellac u black iron oxide (E172). Ara sezzjoni 2 "Incresync fih lactose".

Kull pillola miksija b'rita ta' 25 mg/45 mg fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' alogliptin u 45 mg ta' pioglitazone.
- Is-**sustanzi mhux attivi l-oħra** huma mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), macrogol 8000, shellac u black iron oxide (E172)

Kull pillola miksija b'rita ta' 12.5 mg/30 mg fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 12.5 mg ta' alogliptin u 30 mg ta' pioglitazone. Ara sezzjoni 2 "Incresync fih lactose".

- Is-**sustanzi mhux attivi l-oħra** huma mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), macrogol 8000, shellac, carnauba wax u glycerol mono-oleate. Ara sezzjoni 2 "Incresync fih lactose".

Kull pillola miksija b'rita ta' 12.5 mg/45 mg fiha alogliptin benzoate u pioglitazone hydrochloride ekwivalenti għal 12.5 mg ta' alogliptin u 45 mg ta' pioglitazone.

- Is-**sustanzi mhux attivi l-oħra** huma mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), macrogol 8000, shellac, carnauba wax u glycerol mono-oleate. Ara sezzjoni 2 "Incresync fih lactose".

Kif jidher Incresync u l-kontenut tal-pakkett

- Incresync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita huma lewn il-ħawħ, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/30" stampati b'linka griża fuq naħa waħda.

- Incresync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita huma ħomor f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/45" stampati b'linka griża fuq naħa waħda.

- Incresync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita huma lewn il-ħawħ ċar, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "12.5/30" stampati b'linka ħamra fuq naħa waħda.

- Incresync 12.5 mg/45 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn aħmar ċar, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imżaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm hemm kemm "A/P" u "12.5/45" stampati b'linka ħamra fuq naħa waħda.

Incresync huwa disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 jew 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

Manifattur
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

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

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

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.