

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Incesync 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 (bhala monohydrate).

Incesync 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 (bhala monohydrate).

Incesync 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 (bhala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Incesync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita

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

Incesync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita

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

Incesync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli homor f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imzaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/45" stampati b'linka griza fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- bhala medicina agġuntiva għal mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piz żejjed) li ma għewx ikkontrollati adegwament bi pioglitazone biss, u li għalihom metformin mhux adattat minhabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza.
- f'kombinazzjoni ma' metformin (i.e. terapija ta' kombinazzjoni triplika) bhala medicina agġuntiva mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piz żejjed) li ma għewx ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin u pioglitazone.

Barra minn hekk, Incesync jista' jintuza 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'Incesync, 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, Incesync għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali b'terapija b'pioglitazone, li tingħata fuq tul ta' zmien, it-tobba għandhom jikkonfermaw b'verifiċi ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' Incesync qed jinżamm (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Għall-korsijiet ta' doża differenti, Incesync hu disponibbli f'qawwiet ta' pilloli miksija b'rita ta' 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg u 12.5 mg/30 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 kontraindikata, mhux ikkontrollati adegwament bi pioglitazone waħdu, id-doża rakkomandata ta' Incesync hi ta' pillola waħda ta' 25 mg/30 mg jew 25 mg/45 mg darba kuljum, skont id-doża ta' pioglitazone li diġà qed tittiehed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja bi pioglitazone u doża massima ttollerata ta' metformin, id-doża ta' metformin għandha tinżamm, u Incesync 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 tittiehed.

Għandu jkun hemm kawtela meta alogliptin jintuza flimkien ma' metformin u thiazolidinedione għax gie osservat riskju miżjud ta' ipoglicemija b'din it-terapija tripla (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' ipoglicemija, 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 tittiehed.

Doża massima

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ ibbażat fuq l-età (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, id-dożaġġ ta' alogliptin għandu jkun konservattiv f'pazjenti ta' età avvanzata minhabba l-potenzjal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

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

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

Incesync 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' Incesync fi tfal u adolexxenti ta' < 18 -il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Incesync għandu jittiehed darba kuljum bi jew mingħajr ikel. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma.

Jekk tinqabez doża, din għandha tittiehed malli jiftakar il-pazjent. Doża doppja m'għandiex tittiehed 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)
- Ketoacidosi 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

Incesync m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1. Incesync 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 wiehed ta' riskju għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza ta' qalb kongestiva (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 jzidu 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 rrapportati 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' jzid ir-riskju ta' edima. Wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati wkoll każijiet ta' edima periferali u insuffiċjenza kardijaka f'pazjenti li jużaw pioglitazone flimkien ma' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (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-placebo 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 rrapportati b'mod aktar frekwenti f'metaanalizi 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-dijanjosji ta' kanċer tal-bużżieqa, kien hemm 7 każijiet (0.06%) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02%) fil-gruppi tal-kontroll. Studji epidemoloġiċi issuggerixxew 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 mistharrġa 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 ċekkijati 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'Incesync, huwa rakkomandat li l-enzimi tal-fwied jiġu sorveljati perjodikament abbażi tal-ġudizzju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jizdiedu 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 jizviluppa sintomi li jissuggerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqallih mhux spjegat, rimettar, uġigh addominali, gheja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent ikomplix fuq terapija b'Incesync 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 jehtieg dijaliżi, evalwazzjoni adatta tal-funzjoni renali hu rakkomandat qabel ma jinbeda Incesync u perjodikament wara dan (ara sezzjoni 4.2).

Incesync mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew bil-mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jehtieg dijaliżi. M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' pioglitazone u alogliptin f'pazjenti dijaliżati u, għalhekk, l-ġhoti kongunt 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 minhabba 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 deheru 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 antiperglicemiċi oħra u l-ipoglicemija

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

Kombinazzjonijiet mhux studjati

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

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

Disturbi fl-ġhajnejn

Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' edima dijabetika makulari li titfaċċa għall-ewwel darba jew li tmur għall-aġħar bi tnaqqis fl-akutezza viżwali kienu rrapportati b'thiazolidinediones, li jinkludu

pioglitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrapportaw edima periferali fl-istess hin. 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 jirrapportaw disturbi fl-akutezza viżiva; peress li riferiment oftalmologiku xieraq għandu jiġi kkunsidrat.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angjoedema u kondizzjonijiet ta' gilda qed titqaxxar li jinkludi s-sindromu ta' Stevens-Johnson syndrome u eritema multiforme ġew osservati għal impedituri DPP-4 u ġew spontanament rapportati għal alogliptin fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'kazijiet kliniċi ta' alogliptin, reazzjonijiet anafilattiċi ġew rapportati b'incidenza baxxa.

Pankreatite akuta

L-użu ta' impedituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li jiżviluppa pankreatite akuta. F'analizi 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 placebo kienu 2, 1, 1 jew 0 kazijiet għal kull 1,000 sena ta' pazjent. Fl-istudju ta' riżultati kardjovaskulari ir-rati ta' rapporti ta' pankreatite f'pazjenti kkurati b'alogliptin jew placebo 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: uġiġh addominali persistenti u sever, li jista' jinfirax 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.

Pemphigoid bl-Infafet

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' pemphigoid bl-infafet f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluż alogliptin. Jekk ikun hemm suspett ta' pemphigoid bl-infafet, alogliptin għandu jitwaqqaf.

Oħrajn

Żieda fl-incidenza fil-ksur tal-għadam fin-nisa kienet osservata f'analizi miġbura ta' reazzjonijiet avversi ta' ksur fl-għadam minn studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntaġġzlu 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-incidenza 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 zieda 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'Incesync (ara sezzjoni 4.8).

Bħala konsegwenza ta' azzjoni ta' tishih 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 jinghataw parir biex ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk pazjenta tkun tixtieq tohrög tqila jew jekk tinqabad tqila, il-kura b'Incesync għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

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

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

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

L-ġhoti 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-medicina ma sarux b'Incesync. It-taqsima li ġejja tiddeskrivi fil-qosor l-interazzjonijiet osservati bil-komponenti individwali ta' Incesync (alogliptin/pioglitazone) kif irrapportat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom.

Interazzjonijiet bi pioglitazone

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

L-ġhoti 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 tizdied meta rifampicin jinghata flimkien miegħu. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku 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-ġhoti ta' pioglitazone flimkien ma' sulphonylureas ma jidherx li jaffettwa il-farmakokinetika ta' sulphonylurea. Studji fil-bniedem jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni tas-cytochrome principali 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-kalcju u impedituri ta' reductase HMGCoA, mhux mistennija jsehhu.

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq alogliptin

Alogliptin huwa prinċipalment eliminat mhux mibdul fl-awrina u l-metaboliżmu bis-sistema ta' enzimi ta' cytochrome (CYP) P450 hu negligibbli (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.

Effetti ta' alogliptin fuq prodotti mediċinali ohra

Studji *in vitro* jissuggerixxu li alogliptin ma jfixkilx u lanqas jinduċi l-izoformi ta' CYP 450 f'konċentrazzjonijiet miksuba bid-doża rakkomandata ta' 25 mg alogliptin (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, interazzjoni ma' sottostrati ta' izoformi ta' CYP 450 mhumiex mistennija u ma ġewx osservati. Studji *in vitro*, jissuggerixxu li alogliptin instab li huwa sottostrat u lanqas impeditur ta' trasportaturi ewlenin assoċjati ma' disposizzjoni tas-sustanza attiva fil-kliwi: trasportatur anjoniku organiku-1, trasportatur anjoniku organiku-3 jew trasportatur katjoniku organiku-2 (OCT2 - organic cationic transporter-2). Barra minn hekk, it-tagħrif kliniku ma jissuggerixxi 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, kontraċettivi orali (norethindrone u ethinyl oestradiol), digoxin, fexofenadine, metformin, jew cimetidine, u b'hekk inġatata 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.

Kombinazzjoni ta' alogliptin ma' prodotti mediċinali antidijabetiċi ohra

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 treddigh

Tqala

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

Riskju relatat ma' alogliptin

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' alogliptin f'nisa tqal. Studji f'animali 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 animali bi pioglitazone. Dan kien attribwit għall-azzjoni ta' pioglitazone li jnaqqas l-iperinsulinemija tal-omm u zieda fir-reżistenza għall-insulina li ssehh waqt it-tqala, biex

b'hekk titnaqqas id-disponibilità ta' substrati metabolici għall-iżvilupp tal-fetu. Ir-rilevanza ta' dan il-mekkanizmu fil-bnedmin mhix ċara.

Treddiġh

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

Għandha tittiehed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'Incesync wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' Incesync fuq il-fertilità fil-bnedmin ma giex 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-hila biex issuq u thaddem magni

Incesync m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, pazjenti li esperjenzaw disturbi vizivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Incesync jintuża f'kombinazzjoni ma' sustanzi ta' prodotti mediċinali antidijabetiċi magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-pankreatite akuta hija reazzjoni avversa serja attribwita għall-komponent ta' alogliptin f'Incesync (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjonijiet anafilattiċi, u anġjoedema huma serji u attribwiti għall-komponent ta' alogliptin f'Incesync (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet oħrajn bħal infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sinusite, uġiġh ta' ras, ipoglicemija, dardir, zieda 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' Incesync kienu jinvolvu l-għoti kongunt ta' alogliptin u pioglitazone bħala pilloli separati. Madankollu, ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza wrew li l-pilloli miksija b'rita ta' Incesync huma bijoekwivalenti għad-dozi 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' placebo jew b'mod attiv. Dawn l-istudji evalwaw l-effetti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien fuq il-kontroll glicemiku 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 taht skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $\leq 1/1,000$), rari hafna ($\leq 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Reazzjoni avversa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Alogliptin	Pioglitazone	Incesync
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	komuni	komuni	komuni
nażofaringite	komuni		
sinusite		mhux komuni	komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
kancer tal-bużżieqa tal-awrina		mhux komuni	
Disturbi fis-sistema immuni			
sensittività eċċessiva	mhux magħruf		
reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allergiċi		mhux magħruf	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
ipoglicemija	komuni		komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
uġiġh ta' ras	komuni		komuni
ipoaestesija		komuni	
nuqqas ta' rqađ		mhux komuni	
Disturbi fl-ghajnejn			
disturbi tal-vista		komuni	
edema makulari		mhux magħruf	
Disturbi gastro-intestinali			
uġiġh 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		
angjoedema	mhux magħruf		
urtikarja	mhux magħruf		
pemphigoid bl-inafet	mhux magħruf		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
mijaġġja			komuni
ksur fl-ghadam		komuni	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Reazzjoni avversa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Alogliptin	Pioglitazone	Incesync
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
edema periferali			komuni
żieda fil-piż			komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
nefrite interstizjali	mhux magħruf		
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' sensitività eċċessiva f'pazjenti trattati bi pioglitazone li jinkludu anafilassi, angjoedema, u urtikarja.

Disturbi viżwali ġew irrappurtati prinċipalment mal-bidu tal-kura u huma marbuta ma' bidliet fil-livell ta' zokkor fid-demem minhabba alterazzjoni temporanja fit-turgidità u fl-indiċi refrattiv tal-lenti kif osservat bi trattamenti ipoglicemiċi 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 analizi miġbura ta' reazzjonijiet avversi ta' ksur tal-għadam minn studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntaġħzlu 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 oġhla ta' ksur kienet osservata f'nisa li kienu qed jiehdu 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 rrapportat 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 bhala 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 iż-żieda ta' metformin ma' sulphonylurea għal medja ta' telf fil-piż ta' 1.0 kg.

Fi studji kliniċi bi pioglitazone, l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tliet darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal kienet daqs il-placebo 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 seħhew fl-esperjenza wara tat-tqegħid fis-suq. Ghalkemm f'każijiet rari hafna ġie rrapportat li kien hemm il-mewt, relazzjoni kawżali ma gietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 dozi ta' alogliptin mogħtija fi studji kliniċi kienu dozi singoli ta' 800 mg lil individwi b'saħħithom u dozi 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.

Ipoqliċemija 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-omodjalisi (madwar 7% tas-sustanza tneħħiet matul sessjoni ta' emodjalizi ta' 3 sigħat). Għalhekk, l-omodjalizi hija ta' f'tit benefiċċju kliniku f'każ ta' doża eċċessiva. Mhux magħruf jekk alogliptin jiġix eliminat b'djalizi 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.

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Incresync jikkombina żewġ prodotti mediċinali li jaġixxu kontra l-ipergliċemija b'mekkanizmi ta' azzjoni kumplimentari u distinti biex jitjeb il-kontroll glicemiku 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 ntuzaw bhala mudelli għad-dijabete wrew li trattament kongunt b'alogliptin u pioglitazone kkaġuna titjib kemm addittiv u sinergistiku fil-kontroll glicemiku, zied il-kontenut tal-insulina fil-frixa u nnormalizza d-distribuzzjoni ta' celluli beta.

Alogliptin

Alogliptin hu inibitur selettiv hafna u potenti ta' DPP-4, > 10,000 darba iktar selettiv ghal 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 jintrehew mill-imsaren u l-livelli jżiedu 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 glicemiku permezz ta' mekkaniżmu li jiddependi mill-glucose, fejn l-insulina li tintreħa tittejjeb u l-livelli ta' glucagon jiġu mrazżna 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-xaham u ċelluli tal-muskoli skelettriċi fl-annimali. Kura bi pioglitazone ntweriet li tnaqqas il-produzzjoni ta' hrug ta' glukozju mill-fwied u żżid it-tneħħija periferali ta' glukozju f'każ ta' reżistenza għall-insulina.

Kura bi pioglitazone ntweriet li ġġib kontroll aħjar ta' glukozju wara s-sawm u t-tehid ta' ikel f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2. Il-kontroll glicemiku aħjar huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-insulina fil-plażma kemm waqt is-sawm u wara t-tehid 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 bhala monoterapija kontra l-placebo) 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-trigliceridi fil-plażma u aċidi ta' grass liberu, u żieda fil-livelli ta' HDH-kolesterol kienu osservati meta mqabbla ma' placebo b'żidiet żgħar imma mhux klinikament sinifikanti fil-livelli ta' LDL-kolesterol.

Fi studji kliniċi li damu sejrjn sa sentejn, pioglitazone naqqas it-total ta' trigliceridi 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-placebo filwaqt li ġie osservat tnaqqis b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgħa, barra milli naqqas it-trigliceridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertrigliceridemja ta' wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq trigliceridi assorbiti u dawk sintetizzati ġol-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-glicemija 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-ġhoti kongunt ta' alogliptin u pioglitazone bhala pilloli separati. Madankollu, ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza wrew li l-pilloli miksija b'rita ta' Incresync huma bijoekwivalenti għad-doži korrispondenti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien bhala pilloli separati.

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

L-ghoti 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 oghla minn 81% wara 24 siegħa u wara 14-il jum ta' dożaġġ. Meta ttiehdet il-medja tal-konċentrazzjonijiet fil-glucose wara 4 sigħat wara l-ikel wara l-kolazzjoni, l-ikel ta' nofsinbhar u l-pranzu, 14-il jum ta' kura b'25 mg ta' alogliptin rriżultaw f' medja ta' tnaqqis kkoreġuta għal placebo 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 zied b'mod sinifikanti il-livelli attivi ta' GLP-1 wara l-ikel f' Ġimgħa 16 meta mqabbel mal-placebo ($p < 0.05$). 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 imkejjejl minn bidla inkrementali mil-linja bażi wara l-ikel fl-AUC₍₀₋₈₎ meta mqabbel mal-placebo.

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 placebo li saru biex jevalwaw l-effetti ta' alogliptin u pioglitazone mogħtija flimkien fuq il-kontroll glicemiku 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-kliwi hafif u 161 pazjent b'indeboliment tal-kliwi moderat ikkurati b'alogliptin/pioglitazone.

Globalment, it-trattament bid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 25 mg alogliptin flimkien ma' pioglitazone tejjeb il-kontroll glicemiku. 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 ahħari tal-istudju. It-tnaqqis fl-HbA1c kien simili fis-sottogruppi differenti li jinkludu indeboliment fil-kliwi, 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 medicinali fl-isfond tal-linja bażi. Linja bażi oghla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fil-HbA1c. Generalment, l-effetti ta' alogliptin fuq il-piż tal-ġisem u l-lipidi kienu newtrali.

Alogliptin bhala terapija aġġuntiva ma' pioglitazone

Iż-zieda ta' alogliptin 25 mg darba kuljum mat-terapija 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-zieda ta' placebo (Tabella 2). Tnaqqis klinikament notevoli fl-HbA1c meta mqabbel ma' placebo 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' $\leq 7.0\%$ meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu l-placebo (34.0%) f' Ġimgħa 26 ($p = 0.004$).

Alogliptin bhala terapija aġġuntiva ma' pioglitazone flimkien ma' metformin

Iż-zieda 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 rċievew alogliptin 25 mg flimkien ma' pioglitazone 30 mg u metformin (33.2%) kisbu livelli fil-mira tal-livelli ta' HbA1c ta' $\leq 7.0\%$ meta mqabbla ma' dawk li rċievew pioglitazone 45 mg u metformin (21.3%) f' Ġimgħa 52 ($p < 0.001$).

Tabella 2: Studju ta' bidla fl-HbA1c (%) mil-linja baži ma' alogliptin 25 mg f' Ġimgha 26 bil-plaċebo bħala kontroll (FAS, LOCF)			
Studju	Linja baži medja ta' HbA1c (%) (SD)	Bidla medja tal-least squares mil-linja baži fl-HbA1c (%)[†] (SE)	Bidla medja tal-least squares mil-linja baži kkoreġuta bil-kura f' HbA1c (%)[†] (2-sided 95% CI)
<i>Studji b' terapija ta' kombinazzjoni aġġuntiva bil-plaċebo bħala kontroll</i>			
Alogliptin 25 mg darba kuljum <u>ma'</u> pioglitazone □ metformin jew sulphonylurea (n = 195)	8.01 (0.837)	-0.80 (0.056)	-0.61* (-0.80, -0.41)
<p>FAS = full analysis set - sett ta' analizi sħiħa LOCF = last observation carried forward - l-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem [†] Medji tal-Least squares aġġustati għal stat ta' terapija antiiperglicemika fil-passat u valuri fil-linja baži * p < 0.001 mqabbel mal-plaċebo jew ma' plaċebo+kura kombinata</p>			

Tabella 3: Studju dwar il-bidla fl-HbA1c (%) mil-linja baži b' alogliptin 25 mg b' kontroll attiv (PPS, LOCF)			
Studju	Linja baži medja ta' HbA1c (%) (SD)	Bidla medja tal-least squares mil-linja baži fl-HbA1c (%)[†] (SE)	Bidla medja tal-least squares mil-linja baži kkoreġuta bil-kura f' HbA1c (%)[†] (1-sided CI)
<i>Studji b' terapija ta' kombinazzjoni aġġuntiva</i>			
<i>Alogliptin 25 mg darba kuljum bi pioglitazone □ metformin vs pioglitazone titrat + metformin</i>			
Bidla f' Ġimgha 26 (n = 303)	8.25 (0.820)	-0.89 (0.042)	-0.47* (-infinità, -0.35)
Bidla f' Ġimgha 52 (n = 303)	8.25 (0.820)	-0.70 (0.048)	-0.42* (-infinità, -0.28)
<p>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 oġhla ta' pioglitazone+metformin. * Noninferjorità u superjorità murija statistikament [†] Medji tal-Least squares aġġustati għal stat ta' terapija antiiperglicemika fil-passat u valuri fil-linja baži</p>			

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 dijalizi (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani (≥ 65 sena)

L-effikaċja u s-sigurtà tad-doži 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'analizi miġbura tad-dejta minn 13-il studju, l-inċidenza globali ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali u puplesija mhux fatali kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'25 mg alogliptin, kontroll attiv jew placebo.

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-placebo (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 ziedx r-riskju li wieħed ikollu MACE meta mqabbel mal-placebo [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-placebo.

Tabella 4. MACE Irrappurtati fl-istudju dwar riżultati kardjovaskulari		
	Numru ta' Pazjenti (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	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 Kardjovaskulari*	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'kolloxx kien hemm 153 individwu (5.7%) fil-grupp ta' alogliptin u 173 individwu (6.5%) fil-grupp tal-placebo li mietu (mortalità minn kull kawża)		

Kien hemm 703 pazjent li kellhom avveniment fi hdan il-punt finali sekondarju kompost ta' MACE (l-ewwel avveniment ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali u vaskularizzazzjoni urgenti mill-ġdid minħabba angina mhux stabbli). Fil-grupp ta' alogliptin, 12.7% (344 individwu) kellhom episodju fi hdan il-punt finali sekondarju kompost ta' MACE, meta mqabbel ma' 13.4% (359 individwu) fil-grupp tal-placebo [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 b'hal tal-gruppi ta' trattament bi placebo, 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% oghla bi pioglitazone milli bi placebo meta dan jiżdied ma' terapija li kienet jinkludi l-insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal zieda 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-rizultati kardjovaskulari, PROactive, 5,238 pazjent b' dijabete mellitus tat-tip 2 u b' mard makrovaskulari magġuri diġà ezistenti, intaġhzu b' mod każwali għal pioglitazone jew placebo flimkien ma' terapija antidiabetika u kardjovaskulari ezistenti, 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 wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardjaku, puplesija, intervent kardjaku perkutanju jew bypass graft tal-arterja koronarja, sindromu koronarju akut, mard tal-arterja koronarja, jew mard ostruttiv tal-arterji periferali. Kwazi 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. Kwazi 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, diuretici, acetylsalicylic acid, statins, fibrates).

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

Ipoglicemija

F'analizi miġbura tat-tagħrif minn 12-il studju, l-inċidenza globali ta' kull episodju ta' ipoglicemija kien aktar baxx f'pazjenti kkurati b'alogliptin 25 mg milli f'pazjenti kkurati b'alogliptin 12.5 mg, kontroll attiv jew placebo (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' ipoglicemija 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 placebo (0.1%, 0.1%, 0.4% u 0.4%, rispettivament). Fl-istudju prospettiv, randomised u kkontrollat dwar rizultati kardjovaskulari, avvenimenti ta' ipoglicemija rrapportati mill-investigatur kienu simili f'pazjenti li rċeview placebo (6.5%) u f'pazjenti li rċeview alogliptin (6.7%) flimkien ma' kura standard.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Incesync 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-rizultati ta' studji ta' bijoekwivalenza f'individwi b'sahhithom wera li l-pilloli miksija b'rita ta' Incesync huma bijoekwivalenti għad-dożi korrispondenti ta' alogliptin u pioglitazone meta dawn jiġu mogħtija flimkien bhala pilloli separati.

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

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

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

Alogliptin

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

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' alogliptin hija ta' madwar 100%.

L-ghoti mal-ikel b'hafna xaham ma rriżulta f'ebda bidla fl-espożizzjoni totali u massima għal alogliptin. Għalhekk, alogliptin jista' jinghata bi jew mingħajr ikel.

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

L-ebda akkumulazzjoni klinikament rilevanti wara dozaġġ 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'dozi singoli ta' 6.25 mg sa 100 mg alogliptin (li jkopru medda ta' dozi terapewtiċi). Il-koeffiċjent ta' varjabilità bejn individwu u iehor għal alogliptin AUC kien żgħir (17%).

Distribuzzjoni

Wara doza 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.

Bijotrasformazzjoni

Alogliptin ma jgħaddix minn metabolizmu estensiv, b'60-70% tad-doza titneħħa bhala sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina.

Żewġ metaboliti minuri nstabu wara l-ghoti ta' doza orali ta' [¹⁴C] 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 hafna 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-metabilizmu 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-doza rakkomandata ta' 25 mg alogliptin. Studji *in vitro* wrew li alogliptin hu induttur hafif 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 ġeġjin; OAT1, OAT3 u OCT2.

Alogliptin jeżisti prinċipalment bhala 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' dozi terapewtiċi.

Eliminazzjoni

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

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

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

Dipendenza fuq il-ħin

Espożizzjoni totali ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) għal alogliptin wara l-ġħoti ta' doża waħda kien simili għall-espożizzjoni matul intervall ta' doża waħda ($\text{AUC}_{(0-24)}$) 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 emodijalizi.

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 emodijalizi, 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-dem mmedjament wara d-dożaġġ alogliptin. Fuq il-baži ta' konċentrazzjonijiet medji tad-dijalizzat, madwar 7% tas-sustanza attiva kienet mnehhija matul sessjoni ta' emodijalizi ta' 3 sigħat. Għalhekk, sabiex jinżammu esponimenti sistemici għal alogliptin li huma simili għal dawk osservati f' pazjenti b' funzjoni tal-kliewi normali, dozi 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 bhala 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-ghoti mill-halq, pioglitazone jiġi assorbit malajr u l-konċentrazzjonijiet massimi ta' pioglitazone mhux mibdul fis-serum normalment jintlahaq sagħtejn wara l-ghoti. Żidiet proporzjonali fil-konċentrazzjoni fis-serum kienet osservata f' dozi minn 2-60 mg. L-istat fiss jintlahaq wara 4-7 ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx għal akkumulazzjoni tal-medicina 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 metabolizmu 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 jittiehdu 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-ghoti fl-istess hin ta' pioglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' cytochrome P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokrom P450 2C8) huwa rrapportat 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 deheru f'individwi b'funzjoni tal-kliewi normali, iżda t-tneħħija mill-halq tas-sustanza originali 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 imnaqqa flimkien ma' porzjon oghla 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-żgħażaġh (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).

Incesync

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, Incesync 12.5 mg/30 mg għandu jingħata darba kuljum. Incesync mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi tal-ahħar stadju li jeħtieġ id-dijalizi. L-ebda aġġustament ta' Incesync mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Minħabba l-komponent pioglitazone tiegħu, Incesync 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-animali li damu sa 13-il ġimgħa saru bis-sustanzi kombinati f'Incesync.

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

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

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 tossicità b'doża ripetuta fil-firien u l-klieb għal tul ta' sa 26 u 39 ġimgħa, rispettivament, iproduċa margni 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-ġenotossicità.

Alogliptin ma kienx karċinoġeniku fi studji dwar il-karċinoġenicità li damu sentejn li saru fil-firien u l-ġrieden. Iperplasija sempliċi transizzjonali taċ-ċelluli minima sa hafifa 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, zieda 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 isehh 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. Doži oġhla 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 hsara lill-embriju li kien qed jiżviluppa jew affettwaw it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ. Doži oġhla 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 iredgħu jindikaw li alogliptin jiġi eliminat fil-halib.

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

Pioglitazone

Fi studji tossikoloġiċi, l-espansjoni fil-volum tal-plażma b' emodilwazzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika riversibbli kienu konsistentement apparenti wara doži ripetuti fil-ġrieden, firien, klieb u xadini. Barra minn hekk, kienu osservati depożiti oġhla 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 metabolici għall-iżvilupp tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f' sensiela komprensiva ta' assaġġi ġenotossici *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 urinarka mal-irritazzjoni sussegwenti u iperplażja ġew ippostulati bhala l-baži mekkanistika għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-firien maskili. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar f' firien irġiel wera li l-ghoti ta' pioglitazone rriżulta f' inċidenza oġhla ta' bidliet iperplastici 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 bhala l-kawża primarja ta' bidliet iperplastici. Ir-relevanza għall-bnedmin tar-riżultati tumorigenici fil-firien irġiel ma tistax tiġi eskluża.

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

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

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Mannitol
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Lactose monohydrate

Il-kisja tal-pillola

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

Linka tal-istampar

Incesync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita	Incesync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita	Incesync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita
Shellac	Shellac	Shellac
Iron oxide red (E172)	Iron oxide black (E172)	Iron oxide black (E172)
Carnauba wax		
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-umdità'.

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 ghar-rimi

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19/09/2013
Data tal-aħħar awtorizzazzjoni: 24 mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incesync 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. GHAMLA 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 JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

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-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID 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 JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Incesync 25 mg/30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incesync 25 mg/30 mg pilloli

Alogliptin/Pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incesync 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. GHAMLA 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 JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umditja'.

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-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID 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 JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Incesync 25 mg/45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incesync 25 mg/45 mg pilloli

Alogliptin/Pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incesync 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 (bhala benzoate) u 30 mg pioglitazone (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA 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 JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Incesync 12.5 mg/30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Incesync 12.5 mg/30 mg pilloli

Alogliptin/Pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Incesync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita

Incesync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita

Incesync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/Pioglitazone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Incesync u għalxiex jintuża

X'inhu Incesync

Incesync fih żewġ medicini differenti msejhin alogliptin u pioglitazone f'pillola waħda:

- alogliptin jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu 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' medicini msejha thiazolidinediones. Hu jgħin lill-ġismek jaġmel użu aħjar mill-insulina li jipproduci.

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

Għalxiex jintuża Incesync

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

Incesync jittiehed meta z-zokkor fid-demm tiegħek ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'mod adegwat mid-dieta, l-eżerċizzju fiżiku u medicini antidijabetiċi oħra li jittiehdu mill-halq bħal pioglitazone, jew pioglitazone u metformin meta jittiehdu flimkien. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk Incesync hux jaħdem 3 sa 6 xhur wara li tibda tiehdu.

Jekk diġà qed tiehu kemm alogliptin u pioglitazone bħala pilloli individwali, Incesync jista' jiehdu 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 tiehu Incresync

Tihux Incresync

- jekk inti allergiku għal aloglipidin, pioglitazone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk kellek reazzjoni allergika serja għal kwalunkwe medicini simili oħrajn li tiehu biex tikkontrolla l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek. Sintomi ta' reazzjoni allergika serja jistgħu jinkludu; raxx, irqajja' homor imtella' fuq il-gilda (urtikarja), nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, u gerżuma li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibla'. Is-sintomi oħrajn jistgħu jinkludu ħakk generali u sensazzjoni ta' shana speċjalment li jaffettwaw l-gilda tar-ras, il-halq, il-gerżuma, il-pali tal-idejn u l-qiegh 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 ketoacidozi dijabetika (kumplikazzjoni serja tad-dijabete kkontrollata ħazin). 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. Tihux Incresync u għid lit-tabib tiegħek jiċċekkja l-awrina kemm jista' jkun malajr.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Incresync:

- jekk għandek dijabete ta' tip 1 (gismek ma jipproduċix insulina).
- jekk qed tiehu medicina antidijabetika magħrufa bħala sulphonylurea (eż. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) jew insulina.
- jekk tbatu minn mard tal-qalb jew zamma ta' fluwidi. Jekk tiehu medicini anti-infjammatorji li wkoll jistgħu jikkawżaw zamma ta' fluwidi u nefha, għandek tgħid lit-tabib tiegħek ukoll.
- jekk inti anzjan u qed tiehu l-insulina, peress li inti tista' tkun f'riskju ogħla ta' problemi fil-qalb.
- jekk għandek problema fil-fwied jew kliewi. Qabel ma tibda tiehu din il-medicina 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-ghajnejn dijabetika li tissejjaħ oedema makulari (nefha fil-parti ta' wara tal-ghajn).
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (sindromu policistiku fl-ovarji). Jista' jkun hemm possibiltà akbar li toħroġ tqila għax inti tista' tovula mill-ġdid meta tiehu Incresync. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni adattata sabiex tevita il-possibiltà mhux ippjanata li tinqabad tqila.
- jekk kellek reazzjonijiet allergiċi għal xi medicini oħra li inti tiehu biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- jekk għandek jew kellek mard tal-frixa.

Bidliet zghar fl-ghadd ta' ċelluli jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddiskuti r-rizultati miegħek.

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

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok infafet fil-gilda, minhabba li dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni msejha pemphigoid bl-infafet. It-tabib tiegħek jista' jitolbok biex twaqqaf alogliptin.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Incresync

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina 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-demem tiegħek ser jiġi ċċekkjat u d-doża tiegħek ta' Incresync għandha mnejn tiġi mibdula.

Tqala u treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Jista' jkun li tesperjenza disturbi vizivi 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-demem (ipoglicemija), 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.

Incresync fih-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Incresync

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar 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 jittiehed darba kuljum. Ibla' l-pillol(a/i) tiegħek shiħa 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 jizdied, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu aktar Incresync milli suppost

Jekk tieħu aktar pilloli milli suppost, jew jekk xi hadd iehor jew tifel jew tifla jiehdu l-mediċina tiegħek, ikkuntattja jew mur fl-eqreb ċentru ta' emerġenza minnufih. Hu dan il-fuljett jew xi pilloli miegħek sabiex it-tabib tiegħek ikun jaf eżattament dak li tkun hadt.

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 tiegħaf tiehu Incresync

M'għandekx tiegħaf tiehu Incresync mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Il-livelli ta' zokkor fid-demem tiegħek jistgħu jizjedu meta tiegħaf tiehu Incresync.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- **Ugħigh 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, ugħigh meta tghaddi l-awrina jew htieġa f'daqqa li tghaddi l-awrina.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- **Reazzjoni allergika.** Is-sintomi jistgħu jinkludu: raxx, horriqija, problemi biex tibra' jew tiehu n-nifs, nefha tax-xufftejn, il-wiċċ, grizmejn jew ilsien u li jhossok hazin.
- **Reazzjoni allergika severa:** leżjonijiet tal-ġilda jew tikek fuq il-ġilda tiegħek, li jistgħu jagħmlu progress għall selhiet mdawra minn ċrieki homor, nfafet u / jew tqaxxir tal-ġilda possibbilment b'sintomi bhal hakk, deni, thossok marid in ġenerali, ugħigh fil-ġogi, problemi fil-vista, hruq, ugħigh jew hakk fl-għajnejn u selhiet fil-halq (sindromu ta' Stevens-Johnson u Eritema multiforme).
- **Ugħigh sever u persistenti** fiż-żaqq (fiż-żona tal-istonku) li jista' jilhaq 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-demem** (ipoglicemija) jistgħu jseħhu meta Incresync jittiehed flimkien ma' insulina jew sulphonylureas (eż. glipizide, tolbutamide, glibenclamide). **Is-sintomi jistgħu jinkludu:** tregħid, għaraq, ansjetà, vista mċajpra, xufftejn inemmu, sfurija, bidla fil-burdata jew thossok konfuż. Iz-zokkor fid-demem tiegħek jista' jaqa' taħt il-livell normali, iżda jista' jizjed mill-ġdid bit-tehid ta' zokkor. Huwa rakkomandat li inti żzomm fuqek xi kubi taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott biz-zokkor.
- Sintomi ta' rih jew tal-influenza bhal ugħigh fil-grizmejn, imnieher mizdud jew imblokkat thossok ghajjen, deni, tkexkix ta' bard, ugħigh tal-ġisem, sogħla xotta
- Infjammazzjoni tas-sinuses (sinusite)
- Hakk tal-ġilda
- Ugħigh ta' ras
- Ugħigh fl-istonku
- Dijarea
- Indigestjoni, hruq ta' stonku
- Thossok imdardar
- Ugħigh fl-għadam
- Thoss tmewwit fi kwalunkwe parti ta' ġismek
- Vista mċajpra jew tara kollox mghawweġ
- Żieda fil-piż
- Idejn jew saqajn minfuħin
- Raxx

Mhux komuni:

- Diffikultà biex torqod

Mhux maghruf:

- Disturbi fil-vista (ikkawżati minn kundizzjoni msejha edema makulari).
- Problemi tal-fwied bħal dardir jew rimettar, uġigh fl-istonku, għeja mhux tas-soltu jew inspjegabbli, telf ta' aptit, awrina skura jew sfurija tal-gilda jew tal-abjad tal-ghajnejn.
- Infjammazzjoni tat-tessut konnettiv fil-kliewi (nefrite interstizjali).
- Infafet fil-gilda (pemphigoid bl-inafet).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar 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 mnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Incresync

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

Tużax din il-medicina 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-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali. Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdiċina'.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini 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 "Incesync 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 "Incesync fih lactose".

Kif jidher Incesync u l-kontenut tal-pakkett

- Incesync 25 mg/30 mg pilloli miksija b'rita huma lewn il-hawh, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imzaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/30" stampati b'linka griża fuq naħa waħda.
- Incesync 25 mg/45 mg pilloli miksija b'rita huma ħomor f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imzaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "25/45" stampati b'linka griża fuq naħa waħda.
- Incesync 12.5 mg/30 mg pilloli miksija b'rita huma lewn il-hawh ċar, f'għamla tonda (b'dijametru ta' madwar 8.7 mm), imzaqqin fiż-żewġ naħat li fuqhom hemm kemm "A/P" u "12.5/30" stampati b'linka ħamra fuq naħa waħda.

Incesync 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-Tqeghid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddetaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.