

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Incesync 12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Incesync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Incesync 25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 30 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 121 mg de lactosa (como monohidrato).

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 105 mg de lactosa (como monohidrato).

Incesync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina y 30 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 121 mg de lactosa (como monohidrato).

Incesync 25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 105 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película, redondos (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color melocotón claro, con la inscripción “A/P” y “12.5/30” impresa en tinta roja en una de las caras.

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color rojo claro, con la inscripción “A/P” y “12.5/45” impresa en tinta roja en una de las caras.

Incesync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color melocotón, con la inscripción “A/P” y “25/30” impresa en tinta gris en una de las caras.

Incesync 25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color rojo, con la inscripción “A/P” y “25/45” impresa en tinta gris en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Incesync está indicado como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2:

- como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (en particular pacientes con sobrepeso) que no están adecuadamente controlados con pioglitazona sola, y para quienes la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o a intolerancia.
- en combinación con metformina (es decir, terapia combinada triple), como tratamiento adicional a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (en particular pacientes con sobrepeso) que no están adecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina y pioglitazona.

Además, Incesync puede utilizarse para reemplazar la administración de comprimidos de alogliptina y pioglitazona por separado en los pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que ya estén siendo tratados con esta combinación.

Tras el inicio del tratamiento con Incesync, se debe controlar a los pacientes después de 3 a 6 meses, para evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada (por ejemplo, reducción de HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada debe suspenderse la administración de Incesync. Considerando los riesgos potenciales que presenta el tratamiento prolongado con pioglitazona, los médicos que lo receten deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de Incesync (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para los distintos regímenes posológicos, Incesync está disponible en comprimidos recubiertos con película en concentraciones de 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg y 12,5 mg/45 mg.

Adultos (≥ 18 años de edad)

La dosis de Incesync debe individualizarse en función del régimen de tratamiento actual del paciente.

En los pacientes intolerantes a metformina o en los que metformina está contraindicada, y que no están adecuadamente controlados con pioglitazona sola, la dosis recomendada de Incesync es un

comprimido de 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg una vez al día, dependiendo de la dosis de pioglitazona que el paciente ya esté tomando.

En los pacientes no controlados adecuadamente con el tratamiento dual con pioglitazona y una dosis máxima tolerada de metformina, debe mantenerse la dosis de metformina, administrándose Incesync de forma concomitante. La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg una vez al día, dependiendo de la dosis de pioglitazona que el paciente ya esté tomando.

Se debe tener precaución cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y una tiazolidindiona, ya que se ha observado un aumento del riesgo de hipoglucemia con esta terapia triple (ver sección 4.4). En caso de hipoglucemia, puede considerarse una dosis menor de la tiazolidindiona o de metformina.

En los pacientes que cambian de la administración por separado de comprimidos de alogliptina y pioglitazona, tanto alogliptina como pioglitazona deben administrarse en la dosis diaria que el paciente ya esté tomando.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad (ver sección 4.4). Sin embargo, la administración de alogliptina deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, dado el potencial de disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis de Incesync (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), debe administrarse la mitad de la dosis recomendada de alogliptina. En consecuencia, se recomienda un comprimido de 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg una vez al día, dependiendo de la dosis de pioglitazona que el paciente ya esté tomando, en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 5.2).

Incesync no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

Se recomienda una evaluación adecuada de la función renal antes de iniciar la administración de Incesync, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Incesync no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Incesync en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Incresync debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

En caso de olvidar una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe tomar una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o antecedentes de una reacción grave de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (ver secciones 4.4 y 4.8)
- Insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia cardíaca (grados I a IV según la clasificación de la NYHA; ver sección 4.4)
- Insuficiencia hepática (ver sección 4.4)
- Cetoacidosis diabética
- Cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga (ver sección 4.4)
- Hematuria macroscópica no filiada (ver sección 4.4)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Incresync no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Incresync no reemplaza a la insulina en los pacientes que la requieren.

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca

Pioglitazona puede producir retención hídrica, que puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se trate a pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, infarto de miocardio previo, o enfermedad arterial coronaria sintomática, o edad avanzada), los médicos deberán comenzar el tratamiento con pioglitazona con la dosis más baja disponible, e incrementar la dosis gradualmente. Se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Durante la fase de comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca al utilizar pioglitazona en combinación con insulina, o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. Como ambas, insulina y pioglitazona, se asocian a retención hídrica, la administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. En la experiencia posterior a la comercialización también se han observado casos de edema periférico y de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados de manera concomitante con pioglitazona y antiinflamatorios no esteroideos, incluidos inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe interrumpir el tratamiento con Incresync si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Se ha realizado un ensayo con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabéticos y cardiovasculares previos, durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este ensayo mostró un aumento en los casos notificados de insuficiencia cardíaca, aunque sin resultar en un aumento de la mortalidad.

Pacientes de edad avanzada

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca asociada con el componente pioglitazona), se debe considerar cuidadosamente

el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento con Incesync en pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados, se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12. 506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10. 212 pacientes, 0,07%) IR=2,64 (IC del 95% 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento había sido inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los estudios epidemiológicos también han sugerido un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, aunque no todos los estudios identificaron un aumento del riesgo estadísticamente significativo .

Antes de iniciar el tratamiento con Incesync se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o medicamentos quimioterápicos, por ejemplo ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de iniciar el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones se han notificado casos de disfunción hepatocelular durante la experiencia postcomercialización con pioglitazona (ver sección 4.8). Se han recibido informes postcomercialización de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática con alogliptina. En consecuencia, se recomienda controlar periódicamente las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con Incesync. En todos los pacientes se deben controlar las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento. No se debe iniciar el tratamiento con Incesync en los pacientes que presenten elevación basal de las enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior del intervalo normal) o que presenten cualquier otra evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con Incesync, se recomienda controlar periódicamente las enzimas hepáticas de acuerdo con el criterio clínico. Si durante el tratamiento se elevan los niveles de ALT a 3 veces el límite superior del intervalo normal, se deben volver a determinar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Se debe interrumpir el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan > 3 veces el límite superior del intervalo normal. Se deben determinar los niveles de enzimas hepáticas cuando el paciente presente síntomas que sugieran una insuficiencia hepática, como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura, se deberán controlar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar o no con el tratamiento con Incesync debe guiarse por el criterio clínico, pendiente de las pruebas de laboratorio. Se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento cuando se observe ictericia.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar la administración de Incesync, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.2).

Incesync no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal que requiere diálisis. No hay información disponible sobre el uso de pioglitazona y alogliptina en pacientes dializados, y en consecuencia, no debe utilizarse la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona hubo evidencia de aumento de peso relacionado con la dosis, que podría ser debido a la acumulación de grasas, y en algunos casos estar asociado a retención hídrica. En algunos casos, el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardiaca; en consecuencia, se debe vigilar el peso cuidadosamente. Parte del tratamiento de la diabetes es el control de la alimentación. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan estrictamente una dieta de calorías controladas.

Hematología

Se produjo una leve reducción en la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, consistente con hemodilución. Se observaron cambios similares en los pacientes tratados con metformina (reducciones relativas del 3-4% de hemoglobina y del 3,6-4,1% de hematocrito), y en menor medida en los tratados con sulfonilurea e insulina (reducciones relativas de 1-2% de hemoglobina y 1-3,2% de hematocrito) en estudios comparativos controlados con pioglitazona.

Uso con otros medicamentos antihiper glucemiantes e hipoglucemia

Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con metformina, puede considerarse una dosis menor de metformina o del componente pioglitazona para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza esta combinación (ver sección 4.2).

Combinaciones no estudiadas

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de Incresync como terapia triple con una sulfonilurea, por lo que no se recomienda su uso.

Incresync no se debe utilizar en combinación con insulina, ya que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de esta combinación.

Trastornos oculares

Durante la fase de comercialización de las tiazolidindionas, incluida pioglitazona, se han notificado nuevos casos o empeoramiento de edema macular diabético, con disminución de la agudeza visual. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre la administración de pioglitazona y el edema macular, pero el médico prescriptor debe estar alerta ante la posibilidad de aparición de edema macular si los pacientes en tratamiento con Incresync comunican alteraciones en la agudeza visual; debe considerarse, si procede, derivar al paciente a un oftalmólogo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas, angioedema y enfermedades cutáneas exfoliativas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme con los inhibidores de la DPP-4, y han sido notificadas espontáneamente para alogliptina en el ámbito postcomercialización. En los estudios clínicos de alogliptina se notificaron reacciones anafilácticas, con una incidencia baja.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las tasas globales de informes de pancreatitis en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo fueron de 2, 1, 1 o 0 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares, las tasas de pancreatitis observadas en pacientes tratados con alogliptina o placebo

fueron de 3 o 2 acontecimientos respectivamente por cada 1000 pacientes-año. Ha habido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda en el entorno de postcomercialización. Se debe informar a los pacientes el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si se sospecha una pancreatitis se debe suspender el tratamiento con Incresync; en caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Otras

Se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres, en un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de estudios clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8.100 pacientes tratados con pioglitazona y 7.400 tratados con un comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años.

Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona, frente al 1,7% de las mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona, y de 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con un comparador. El incremento del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos de pacientes en tratamiento con pioglitazona es, en consecuencia, 0,8 fracturas cada 100 pacientes-año de uso.

En el estudio de riesgo cardiovascular PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas cada 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con pioglitazona presentaron fracturas, frente a 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas cada 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%).

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento similar del riesgo de fractura en hombres y mujeres. Se debe considerar el riesgo de fracturas en los pacientes en tratamiento de larga duración con Incresync (ver sección 4.8).

Como consecuencia de la potenciación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedar embarazadas. En consecuencia, se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo, y si una paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con Incresync (ver sección 4.6).

Incresync debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores (por ejemplo gemfibrozilo) o inductores (por ejemplo rifampicina) del citocromo P450 2C8. Se debe vigilar cuidadosamente el control glucémico. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona dentro de la posología recomendada, o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Incresync comprimidos contiene lactosa, y en consecuencia no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de 25 mg de alogliptina una vez al día y 45 mg de pioglitazona una vez al día durante 12 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina, pioglitazona ni sus metabolitos activos.

No se han llevado a cabo estudios específicos farmacocinéticos de interacción farmacológica con Incresync. La sección siguiente detalla las interacciones observadas con los componentes individuales de Incresync (alogliptina/pioglitazona), según lo consignado en sus respectivas fichas técnicas.

Efectos de otros medicamentos sobre alogliptina

Alogliptina se excreta principalmente inalterada en la orina, y la metabolización por el sistema enzimático del citocromo (CYP) P450 es mínima (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con inhibidores del CYP, ni se las ha observado.

Los resultados de los estudios clínicos de interacción demuestran además que los fármacos gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8/9), fluconazol (inhibidor del CYP2C9), ketoconazol (inhibidor del CYP3A4), ciclosporina (inhibidor de la glicoproteína p), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona y atorvastatina no ejercen ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de alogliptina.

Efectos de alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sugieren que alogliptina no inhibe ni induce isoformas del CYP 450 en las concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con sustratos de isoformas del CYP450, ni se las ha observado. En estudios *in vitro*, se encontró que alogliptina no es ni sustrato ni inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en los riñones: transportador de aniones orgánicos 1, transportador de aniones orgánicos 3 o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con inhibidores ni sustratos de la glicoproteína p.

En los estudios clínicos, alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ni cimetidina, lo que proporciona evidencia *in vivo* de una baja propensión a provocar interacciones con sustratos del CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, alogliptina no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina ni sobre la razón normalizada internacional (RNI) al administrarse de forma concomitante con warfarina.

Combinación de alogliptina con otros medicamentos antidiabéticos

Los resultados de estudios de alogliptina con metformina, pioglitazona (tiazolidindiona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no han mostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

Interacciones con pioglitazona

Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva AUC de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de pioglitazona cuando se coadministre con gemfibrozilo. Se debe considerar la vigilancia cuidadosa de la glucemia (ver sección 4.4).

Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54% del AUC de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona cuando se coadministre con rifampicina. Se debe considerar una vigilancia cuidadosa de la glucemia (ver sección 4.4).

Los estudios de interacción han demostrado que pioglitazona no tiene ningún efecto relevante sobre la farmacocinética ni la farmacodinamia de digoxina, warfarina, fenprocumon o metformina. La administración conjunta de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren ninguna inducción sobre el principal citocromo inducible P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ningún subtipo del citocromo P450. No es de esperar interacciones con las sustancias metabolizadas por estas enzimas, por ejemplo anticonceptivos orales, ciclosporina, bloqueadores de los canales de calcio e inhibidores de la HMGCoA reductasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Incresync en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con alogliptina más pioglitazona como tratamiento combinado han mostrado toxicidad para la reproducción (un ligero aumento del retraso en el crecimiento fetal relacionado con pioglitazona y variaciones viscerales fetales; ver sección 5.3). Incresync no debe utilizarse durante el embarazo.

Riesgos relacionados con alogliptina

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Riesgos relacionados con pioglitazona

No hay datos adecuados en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. Fue evidente la restricción en el crecimiento fetal en los estudios en animales con pioglitazona. Este hecho fue atribuible a la acción de pioglitazona al disminuir la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia a la insulina que se produce durante el embarazo, lo cual conlleva la reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal. No está clara la relevancia de un mecanismo de este tipo en los seres humanos.

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales lactantes con la combinación de principios activos de Incresync. En estudios realizados con los principios activos de forma individual, tanto alogliptina como pioglitazona fueron excretadas en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si alogliptina y pioglitazona se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Incresync no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de Incresync sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales realizados con alogliptina no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). En los estudios de fertilidad en animales llevados a cabo con pioglitazona no se observó ningún efecto sobre la copulación, la fecundación ni sobre el índice de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de alogliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La influencia de pioglitazona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, los pacientes que sufran alteración en la visión deben tener cuidado al conducir o utilizar máquinas. Se debe alertar a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza Incresync en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe que producen hipoglucemia.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios clínicos realizados para respaldar la eficacia y la seguridad de Incresync involucraron la administración conjunta pero en comprimidos separados de alogliptina y pioglitazona. Sin embargo, los resultados de los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos recubiertos con película de Incresync son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y pioglitazona administradas conjuntamente pero como comprimidos separados.

La información proporcionada se basa en un total de 3.504 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 1.908 pacientes tratados con alogliptina y pioglitazona, que participaron en 4 estudios clínicos fase 3, doble ciego, controlados con placebo o con control activo. Estos estudios evaluaron los efectos de la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona sobre el control glucémico y su seguridad como terapia en combinación inicial, como terapia dual en pacientes tratados inicialmente con pioglitazona sola (con o sin metformina o una sulfonilurea), y como terapia añadida a metformina.

El perfil de seguridad de la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona fue consistente con el de los componentes individuales, tal y como demuestran los estudios clínicos con alogliptina y el amplio conjunto de datos disponibles para pioglitazona. Así, la sección siguiente detalla las reacciones adversas de los componentes individuales de Incresync (alogliptina/pioglitazona), según lo consignado en sus respectivas fichas técnicas.

Alogliptina

La información proporcionada se basa en un total de 9.405 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 3.750 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2.476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, que participaron en un estudio clínico de fase 2 o 12 estudios de fase 3, a doble ciego y controlados con placebo o con control activo. Además, se llevó a cabo un estudio de resultados cardiovasculares en el que participaron 5.380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un episodio reciente de síndrome coronario agudo, de los cuales 2.701 fueron aleatorizados al tratamiento con alogliptina, mientras que los 2.679 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo. Estos estudios evaluaron los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad como monoterapia, como terapia combinada inicial con metformina o pioglitazona, y como terapia adicional a metformina, a una sulfonilurea, a pioglitazona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que provocan la suspensión del tratamiento fueron comparables en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, con 12,5 mg de alogliptina, con control activo o con placebo. La reacción adversa más frecuente en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina fue la cefalea.

La seguridad de alogliptina entre las personas de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y las de edad no avanzada (< 65 años de edad) fue similar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Alogliptina

A continuación (Tabla 1) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3	
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de las reacciones adversas
Reacción adversa	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente
Nasofaringitis	Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Prurito	Frecuente
Erupción	Frecuente

Alogliptina/pioglitazona

A continuación (Tabla 2) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3 de alogliptina como terapia añadida a pioglitazona, en los que participaron 3.504 pacientes.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3	
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infecciones del tracto respiratorio superior Sinusitis	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Náuseas Dispepsia Dolor abdominal	Frecuente Frecuente Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Prurito	Frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> Mialgia	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> Edema periférico Aumento de peso	Frecuente Frecuente

Alogliptina

Experiencia postcomercialización

La Tabla 3 muestra otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Tabla 3: Reacciones adversas a alogliptina notificadas espontáneamente postcomercialización	
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i> Hipersensibilidad	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Pancreatitis aguda	No conocida
<i>Trastornos hepato biliares</i> Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticaria	No conocida No conocida No conocida No conocida

Pioglitazona

A continuación (Tabla 4) se enumeran las reacciones adversas observadas en estudios doble ciego con pioglitazona en monoterapia.

Tabla 4: Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona	
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de las reacciones adversas
Reacción adversa	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
Sinusitis	Poco frecuente
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	
Cáncer de vejiga	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Hipersensibilidad y reacciones alérgicas	No conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Hipoestesia	Frecuente
Insomnio	Poco frecuente
<i>Trastornos oculares</i>	
Alteración en la visión	Frecuente
Edema macular	No conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Fractura ósea	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Aumento de peso	Frecuente
Aumento de alanina-aminotransferasa	No conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En informes postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con pioglitazona incluyendo anafilaxis, angioedema y urticaria.

Se han notificado trastornos de la visión, principalmente al comienzo del tratamiento, que se asocian a cambios en la glucosa sanguínea que causan una alteración transitoria en la turgencia y el índice refractivo de las lentes, como se ha observado con otros tratamientos hipoglucémicos.

Se comunicó edema en 6-9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante más de un año en estudios clínicos controlados. Las tasas de edema para los grupos de comparadores (sulfonilurea, metformina) fueron de 2-5%. Los casos de edema notificados fueron por lo general de carácter leve a moderado, y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

Se realizó un análisis agrupado de las reacciones adversas de fractura ósea notificadas en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador en más de 8100 pacientes en los grupos tratados con pioglitazona y 7.400 en los grupos tratados con comparador, de hasta 3,5 años de duración. Se observó una mayor tasa de fracturas en las mujeres que habían tomado glitazona (2,6%), frente al comparador (1,7%). No se observó un aumento en la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%). En el estudio PROactive con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron fracturas, frente a 23/905 (2,5%) de las pacientes tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%). Después de la comercialización se han notificado fracturas óseas tanto en mujeres como en hombres (ver sección 4.4).

En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrada en monoterapia fue de 2-3 kg en el transcurso de un año. Esto es similar a lo observado en un grupo con sulfonilurea como comparador activo. En ensayos con la terapia combinada, la adición de pioglitazona a metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 1,5 kg, y añadida a una sulfonilurea, de 2,8 kg. En los grupos de comparador, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 kg, y la adición de metformina a una sulfonilurea, a una reducción media de peso de 1,0 kg.

En estudios clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces por encima del límite superior del intervalo normal fue igual a placebo, pero inferior a la observada en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona. Se han producido casos raros de enzimas hepáticas elevadas y disfunción hepatocelular en la experiencia postcomercialización. Si bien en casos muy raros se ha notificado un desenlace mortal, no se ha establecido una relación causal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles con respecto a sobredosis de Incresync.

Alogliptina

Las mayores dosis de alogliptina administradas en estudios clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos, y dosis de 400 mg una vez al día durante 14 días a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (equivalentes a 32 veces y 16 veces la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina, respectivamente).

Pioglitazona

En estudios clínicos, los pacientes han tomado pioglitazona en dosis superiores a la dosis máxima recomendada de 45 mg diarios. La dosis máxima notificada de 120 mg/día durante cuatro días, y a continuación 180 mg/día durante siete días, no se asoció con ningún síntoma.

Puede producirse hipoglucemia en combinación con sulfonilureas o insulina.

Manejo

En caso de una sobredosis, deberán emplearse las medidas de apoyo pertinentes en función del estado clínico del paciente.

Por hemodiálisis se eliminan cantidades mínimas de alogliptina (se eliminó aproximadamente un 7% de la sustancia durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). En consecuencia, la hemodiálisis presenta un escaso beneficio clínico ante una sobredosis. Se desconoce si alogliptina se elimina por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes; combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD09.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Incesync combina dos medicamentos antihiper glucemiantes con mecanismos complementarios y diferenciados de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: alogliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), y pioglitazona, miembro de la clase de las tiazolidindionas. Los estudios en modelos animales de diabetes mostraron que el tratamiento concomitante con alogliptina y pioglitazona producía mejoras tanto aditivas como sinérgicas en el control glucémico, aumento del contenido de insulina pancreática y una distribución normalizada de las células beta del páncreas.

Alogliptina

Alogliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, >10. 000 veces más selectiva para DPP-4 que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-8 y DPP-9. La DPP-4 es la principal enzima involucrada en la rápida degradación de las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que son liberados por el intestino y cuyos niveles se elevan en respuesta a la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de la insulina y la secreción de las células beta pancreáticas, en tanto el GLP-1 además inhibe la secreción de glucagón y la producción de glucosa hepática. En consecuencia, alogliptina mejora el control glucémico a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, por el cual se mejora la liberación de insulina y se suprimen los niveles de glucagón cuando los niveles de glucosa son elevados.

Pioglitazona

Los efectos de pioglitazona pueden estar mediados por una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del músculo esquelético, del hígado y del tejido adiposo en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la utilización periférica de glucosa en el caso de resistencia a la insulina.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pioglitazona mejora el control glucémico en ayunas y postprandial. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como en condiciones postprandiales.

El análisis HOMA muestra que pioglitazona mejora la función de las células beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos de dos años de duración han mostrado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos de un año, pioglitazona produjo de forma consistente una reducción estadísticamente significativa en el cociente albúmina/creatinina, comparado con el valor inicial.

Se estudió el efecto de pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un pequeño estudio de 18 semanas de duración con diabéticos tipo 2. Pioglitazona se asoció con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, en tanto que hubo un aumento de la masa grasa extra-abdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal con el tratamiento con pioglitazona han ido acompañados de una mejoría en la sensibilidad a la insulina. En la mayoría de los estudios clínicos, se observó, en comparación con placebo, una reducción en el total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres y un aumento de los niveles de colesterol HDL, con aumentos pequeños, pero no clínicamente significativos, de los niveles de colesterol LDL.

En ensayos clínicos de hasta dos años de duración, pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres, y aumentó los niveles de colesterol HDL, frente a placebo, metformina o glicazida. Pioglitazona no provocó aumentos estadísticamente significativos en los niveles de colesterol LDL en comparación con placebo, en tanto que se observaron reducciones con metformina y glicazida. En un estudio de 20 semanas, además de reducir los triglicéridos en ayunas, pioglitazona redujo la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto sobre los triglicéridos tanto absorbidos como sintetizados hepáticamente. Estos efectos fueron independientes de los efectos de pioglitazona sobre la glucemia, y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a glibenclamida.

Eficacia clínica

Los estudios clínicos realizados para respaldar la eficacia de Incresync involucraron la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona en forma de comprimidos separados. Sin embargo, los resultados de los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos recubiertos con película de Incresync son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y pioglitazona administradas conjuntamente en forma de comprimidos separados.

Se ha estudiado la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona como terapia dual en pacientes inicialmente tratados con pioglitazona sola (con o sin metformina o una sulfonilurea), y como terapia añadida a metformina.

La administración de 25 mg de alogliptina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 produjo una inhibición máxima de DPP-4 en un periodo de 1 a 2 horas, y superó el 93% tanto después de una única dosis de 25 mg como tras 14 días de administración una vez al día. La inhibición de DPP-4 permaneció por encima del 81% a las 24 horas después de 14 días de administración. Al promediar las concentraciones de glucosa postprandial a las 4 horas en desayuno, almuerzo y cena, los 14 días de tratamiento con 25 mg de alogliptina dieron lugar a una reducción media corregida con placebo con respecto al valor inicial de -35,2 mg/dl.

Tanto la administración de 25 mg de alogliptina sola como en combinación con 30 mg de pioglitazona mostraron descensos significativos en los valores de glucosa postprandial y glucagón postprandial, a la vez que se aumentaron significativamente los niveles de GLP-1 activo postprandial en la semana 16, en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Además, la administración de 25 mg de alogliptina sola y en combinación con 30 mg de pioglitazona produjo reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los triglicéridos totales en la semana 16, en términos de variación del $AUC_{(0-8)}$ incremental postprandial con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo.

Un total de 3.504 con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 1.908 pacientes tratados con alogliptina y pioglitazona, participaron en 4 estudios clínicos de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o control activo, realizados para evaluar los efectos de la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona sobre el control glucémico y su seguridad. En estos estudios, 312 pacientes tratados con alogliptina/pioglitazona tenían ≥ 65 años de edad. Los estudios incluían a 1.269 pacientes con insuficiencia renal leve y 161 pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con alogliptina/pioglitazona.

Globalmente, el tratamiento con la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina en combinación con pioglitazona mejoró el control glucémico. Esto se determinó por las reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas, comparado con el control, desde el valor inicial hasta el final del estudio. Las reducciones en HbA1c fueron similares en los distintos subgrupos, incluidos insuficiencia renal, edad, sexo e índice de masa corporal, mientras que las diferencias entre razas (por ejemplo, blancos y no blancos) fueron pequeñas. También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c frente al control, con independencia del tratamiento de base al inicio. Un valor de HbA1c más elevado al inicio se asoció con una mayor reducción de HbA1c. En general, los efectos de alogliptina sobre el peso corporal y los lípidos fueron neutros.

Alogliptina como terapia añadida a pioglitazona

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con pioglitazona (dosis media = 35,0 mg, con o sin metformina o una sulfonilurea) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 5). También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con el placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina o sulfonilurea. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (49,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (34,0%), en la semana 26 ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a pioglitazona con metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con 30 mg de pioglitazona en combinación con hidrocloreto de metformina (dosis media = 1.867,9 mg) dio lugar a mejorías con respecto al valor inicial de HbA1c en la semana 52, que fueron no inferiores y estadísticamente superiores a las producidas por el tratamiento con 45 mg de pioglitazona en combinación con hidrocloreto de metformina (dosis media = 1.847,6 mg, Tabla 6). Las reducciones significativas en HbA1c observadas con 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fueron coherentes a lo largo de todo el periodo de 52 semanas de tratamiento, en comparación con 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$ en todos los puntos temporales). Además, la variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 52 para la administración de 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fue significativamente superior a la observada con la administración de 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina (33,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido 45 mg de pioglitazona y metformina (21,3%), en la semana 52 ($p<0,001$).

Tabla 5: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal en estudios controlados con placebo con alogliptina 25 mg (FAS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por placebo (%)[†] (IC bilateral del 95%)
<i>Estudios de tratamientos en combinación, controlados con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con pioglitazona ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = conjunto de análisis completo LOCF = extrapolación de la última observación [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales * $p<0,001$ comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado			

Tabla 6: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en un estudio con control activo con alogliptina 25 mg (PPS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por tratamiento (%)[†] (IC unilateral)
<i>Estudios de tratamiento en combinación</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con pioglitazona + metformina frente a pioglitazona en dosis ajustada + metformina			
Variación en la semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito, -0,35)
Variación en la semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito, -0,28)
PPS = conjunto por protocolo LOCF = extrapolación de la última observación * No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales			

Pacientes con insuficiencia renal

Incresync no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver sección 4.2)

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Se revisó la eficacia y la seguridad de las dosis recomendadas de alogliptina y pioglitazona en un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ≥ 65 años de edad, y se encontró que eran consistentes con el perfil obtenido en pacientes de < 65 años.

Seguridad clínica

Seguridad cardiovascular

En un análisis agrupado de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal fueron comparables entre los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, control activo o placebo.

Además, se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado de seguridad de resultados cardiovasculares con 5.380 pacientes con alto riesgo cardiovascular subyacente para evaluar el efecto de alogliptina en comparación con el placebo (al añadirse al tratamiento de referencia) sobre las complicaciones cardiovasculares graves (MACE), incluido el tiempo hasta la primera manifestación de cualquier acontecimiento de entre muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes que habían experimentado recientemente (de 15 a 90 días) un episodio coronario agudo. En el momento del inicio del estudio, los pacientes tenían una media de edad de 61 años, una duración media de la diabetes de 9,2 años y una concentración media de HbA1c del 8,0%.

El estudio demostró que alogliptina no aumentó el riesgo de sufrir una MACE en comparación con el placebo [cociente de riesgos instantáneos: 0,96; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,16]. En el grupo tratado con alogliptina, el 11,3% de los pacientes experimentó una MACE frente al 11,8% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla 7. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares		
	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N=2.701	N=2.679
Criterio de valoración principal compuesto [primer acontecimiento de entre muerte CV, IM no mortal y ACV no mortal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Muerte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto de miocardio no mortal	187 (6,9)	173 (6,5)
ACV no mortal	29 (1,1)	32 (1,2)
* De manera global, 153 sujetos (5,7%) del grupo alogliptina y 173 sujetos (6,5%) del grupo placebo murieron (mortalidad por cualquier causa)		

Hubo 703 pacientes que experimentaron un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE (primer acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización urgente debido a angina inestable). En el grupo alogliptina, el 12,7% (344 sujetos) experimentó un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE, frente al 13,4% (359 sujetos) del grupo placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0,95; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,14].

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de notificaciones de insuficiencia cardiaca con el tratamiento con pioglitazona fue la misma que en los grupos de tratamiento con placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó al utilizarla en terapia combinada con insulina. En un estudio de resultados de pacientes con patología macrovascular importante preexistente, la incidencia de insuficiencia cardiaca grave fue un 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo cuando se la añadió al tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no provocó un aumento en la mortalidad en este estudio. Con el uso en la etapa de comercialización de pioglitazona, se ha notificado insuficiencia cardiaca en casos raros, aunque con más frecuencia cuando pioglitazona se utiliza en combinación con insulina o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca.

En PROactive, un estudio de variables cardiovasculares, se aleatorizó a 5.238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo, además del tratamiento antidiabético y cardiovascular ya existente, durante un máximo de 3,5 años. La población del estudio tenía una edad media de 62 años, y la duración media de la diabetes era de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el ensayo, los pacientes debían haber tenido una de las siguientes afecciones o intervenciones: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, intervención cardiaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo, y aproximadamente un 20% había sufrido un accidente cerebrovascular. Aproximadamente la mitad de la población del estudio cumplía como mínimo dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95%) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Si bien el ensayo fracasó en cuanto a la variable principal de eficacia, compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembros inferiores, los resultados sugieren que no hay motivos de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, aumentaron las

incidencias de edema, aumento de peso e insuficiencia cardiaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardiaca.

Hipoglucemia

En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue inferior en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina que en los tratados con 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% y 6,2%, respectivamente). La mayoría de estos episodios fueron de intensidad leve a moderada. La incidencia global de episodios de hipoglucemia grave fue comparable en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina o 12,5 mg de alogliptina, y menor que la incidencia en los pacientes tratados con control activo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% y 0,4%, respectivamente). En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de resultados cardiovasculares, los episodios de hipoglucemia notificados por el investigador fueron similares entre los pacientes tratados con placebo (6,5%) y los pacientes tratados con alogliptina (6,7%) además del tratamiento de referencia.

Un ensayo clínico de alogliptina como terapia añadida a pioglitazona demostró que no había un aumento clínicamente relevante en la tasa de hipoglucemia en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia fue mayor al usar alogliptina como terapia triple con pioglitazona y metformina (comparado con un control activo). Esto también se ha observado con otros inhibidores de la DPP-4.

Se considera que los pacientes (≥ 65 años de edad) con diabetes mellitus tipo 2 son más susceptibles a sufrir episodios de hipoglucemia que los pacientes menores de 65 años de edad. En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue similar en los pacientes de 65 años de edad o mayores tratados con 25 mg de alogliptina (3,8%) a la observada en pacientes menores de 65 años de edad (3,6%).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Incresync en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos recubiertos con película de Incresync son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y pioglitazona administradas conjuntamente pero en comprimidos separados.

La administración conjunta de 25 mg de alogliptina una vez al día y 45 mg de pioglitazona una vez al día durante 12 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina, pioglitazona ni sobre sus metabolitos activos.

La administración de Incresync con alimentos no dio lugar a ninguna variación en la exposición total a alogliptina o pioglitazona. En consecuencia, Incresync puede administrarse con o sin alimentos.

La sección siguiente detalla las propiedades farmacocinéticas de los componentes individuales de Incresync (alogliptina/pioglitazona), según lo consignado en sus respectivas fichas técnicas.

Alogliptina

La farmacocinética de alogliptina ha demostrado ser similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de alogliptina es de aproximadamente el 100%.

La administración con una comida con alto contenido en grasas no produjo ningún cambio en la exposición total ni en la exposición máxima a alogliptina. En consecuencia, alogliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Tras la administración de dosis únicas por vía oral de hasta 800 mg en sujetos sanos, alogliptina se absorbió rápidamente; las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron de 1 a 2 horas (mediana de T_{max}) después de la administración.

No se observó ninguna acumulación clínicamente relevante tras la administración de dosis múltiples en sujetos sanos ni en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La exposición total y la exposición máxima a alogliptina aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de 6,25 mg hasta un máximo de 100 mg de alogliptina (lo que abarca el rango de dosis terapéuticas). El coeficiente de variación inter-sujetos para el AUC de alogliptina fue pequeño (17%).

Distribución

Tras una dosis única intravenosa de 12,5 mg de alogliptina en sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal fue de 417 l, lo que indica una buena distribución del fármaco en los tejidos.

La unión de alogliptina a proteínas plasmáticas es del 20-30%.

Biotransformación

Alogliptina no se metaboliza de forma extensiva; el 60-70% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [14 C] alogliptina, alogliptina N-desmetilada, M-I (< 1% del compuesto original), y alogliptina N-acetilada, M-II (< 6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo, y un inhibidor altamente selectivo de la DPP-4 similar a alogliptina; M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria con respecto a la DPP-4 ni otras enzimas relacionadas con la DPP. Los datos *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de alogliptina.

Los estudios *in vitro* indican que alogliptina no es inductora de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9, ni inhibidora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. Los estudios *in vitro* han demostrado que alogliptina es una inductora leve de la enzima CYP3A4, pero no ha demostrado inducir la CYP3A4 en estudios *in vivo*.

En estudios *in vitro*, alogliptina no fue inhibidora de los siguientes transportadores renales: OAT1, OAT3 ni OCT2.

Alogliptina existe predominantemente en forma de (R)-enantiómero (> 99%), y experimenta una conversión quiral a (S)-enantiómero escasa o nula *in vivo*. El (S)-enantiómero es indetectable con dosis terapéuticas.

Eliminación

Alogliptina se eliminó con una semivida terminal media ($T_{1/2}$) de aproximadamente 21 horas.

Tras la administración de una dosis oral de [14 C] alogliptina, 76% de la radioactividad total se eliminó en la orina y 13% se recuperó en las heces.

El aclaramiento renal promedio de alogliptina (170 ml/min) fue superior a la tasa de filtración glomerular estimada promedio (aprox. 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa.

Dependencia del tiempo

La exposición total ($AUC_{(0-inf)}$) a alogliptina tras la administración de una dosis única fue similar a la exposición durante un intervalo de dosis ($AUC_{(0-24)}$) tras 6 días de administración una vez al día. Esto indica que no hay una dependencia del tiempo en la cinética de alogliptina tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se administró una dosis única de 50 mg de alogliptina a 4 grupos de pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault): leve ($CrCl = > 50$ a ≤ 80 ml/min), moderada ($CrCl = \geq 30$ a ≤ 50 ml/min), grave ($CrCl = < 30$ ml/min) y enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

Se observó un aumento de aproximadamente 1,7 veces en el AUC para alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, como la distribución de los valores del AUC para alogliptina en estos pacientes se encontraba dentro del mismo rango que los sujetos de control, no es necesario ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se observó un aumento de la exposición sistémica a alogliptina de aproximadamente 2 y 4 veces, respectivamente. (Los pacientes con enfermedad renal terminal fueron sometidos a hemodiálisis inmediatamente después de la administración de alogliptina. Sobre la base de las concentraciones medias del dializado, aproximadamente el 7% del fármaco fue eliminado durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). Por lo tanto, para mantener exposiciones sistémicas a alogliptina similares a las observadas en pacientes con una función renal normal, se deben utilizar dosis menores de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver párrafos precedentes y la sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La exposición total a alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior, y la exposición máxima aproximadamente un 8% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos de control. La magnitud de estas reducciones no se consideró clínicamente relevante. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Edad, sexo, raza, peso corporal

La edad (65-81 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática) y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina. No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de alogliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2).

Pioglitazona

Absorción

Tras la administración oral, pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las 2 horas de la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis de 2-60 mg. El estado estacionario se alcanza a los 4-7 días de administración. La administración de dosis repetidas no produce acumulación del compuesto ni de metabolitos. La ingesta de alimentos no influye sobre la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80%.

Distribución

El volumen de distribución estimado en humanos es 19 l.

Pioglitazona y todos sus metabolitos activos se unen ampliamente a proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformación

Pioglitazona sufre una metabolización hepática amplia por hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, si bien es posible que otras isoformas participen en menor grado. Tres de los seis metabolitos identificados de pioglitazona son activos (M-II, M-III y M-IV). Si se tienen en cuenta la actividad, las concentraciones y la unión a proteínas, pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen por igual a la eficacia. Sobre esta base, la contribución del metabolito M-IV a la eficacia es aproximadamente 3 veces mayor que la de pioglitazona, en tanto que la eficacia relativa de M-II es mínima.

Los estudios *in vitro* no han mostrado ninguna evidencia de que pioglitazona inhiba ningún subtipo del citocromo P450. En humanos no hay inducción de las principales isoenzimas inducibles P450, 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios de interacción han demostrado que pioglitazona no tiene ningún efecto relevante sobre la farmacocinética ni la farmacodinamia de digoxina, warfarina, fenprocumón o metformina. Se ha comunicado que la administración concomitante de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) aumenta o disminuye, respectivamente, la concentración sérica de pioglitazona (ver sección 4.5).

Eliminación

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55%), y en menor medida en la orina (45%). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La media de la semivida de eliminación plasmática de pioglitazona inalterada en humanos es de 5 a 6 horas, y para el total de sus metabolitos activos, de 16 a 23 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en sujetos con función renal normal, aunque el aclaramiento oral de la sustancia original es similar. Por lo tanto, la concentración de pioglitazona libre (sin unión) permanece inalterada (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. En consecuencia, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de pioglitazona no unida (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La farmacocinética en estado estacionario es similar en pacientes de 65 años de edad o mayores y en sujetos jóvenes (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de pioglitazona en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2).

Incesync

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada, Incesync 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg debe administrarse una vez al día. Incesync no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requiere diálisis. No es necesario un ajuste de la dosis de Incesync en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Debido al componente pioglitazona, Incesync no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con las sustancias combinadas de Incesync.

El tratamiento concomitante con alogliptina y pioglitazona no produjo toxicidades nuevas, ni exacerbó ningún resultado relacionado con pioglitazona. No se observaron efectos sobre la toxicocinética de ninguno de los componentes.

La administración combinada de alogliptina y pioglitazona a ratas preñadas aumentó ligeramente los efectos fetales, relacionados con pioglitazona, de retardo en el crecimiento y variaciones viscerales, pero no indujo mortalidad embrio-fetal ni teratogenia.

Los datos siguientes son resultados de estudios llevados a cabo con alogliptina o pioglitazona de forma individual.

Alogliptina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas y perros de un máximo de 26 y 39 semanas de duración, respectivamente, produjo márgenes de exposición que fueron aproximadamente 147 y 227 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos con la dosis recomendada diaria de 25 mg de alogliptina.

Alogliptina no resultó genotóxica en una batería estándar de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Alogliptina no resultó carcinógena en estudios de carcinogénesis de 2 años, realizados en ratas y ratones. Se observó hiperplasia simple de células transicionales, de carácter mínimo a leve, en la vejiga urinaria de ratas macho con la menor dosis utilizada (27 veces la exposición en humanos), sin establecimiento de un NOEL (nivel sin efectos observados) claro.

No se observaron efectos adversos de alogliptina sobre la fertilidad, el comportamiento reproductivo ni el desarrollo embrionario temprano en ratas hasta una exposición sistémica muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Si bien la fertilidad no se vio afectada, se observó un ligero aumento estadístico en la cantidad de espermatozoides anormales en los machos a una exposición muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada.

En ratas se produce la transferencia placentaria de alogliptina.

Alogliptina no resultó teratógena en ratas ni conejos con una exposición sistémica en los NOAEL muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Dosis mayores de alogliptina no resultaron teratógenas pero dieron lugar a toxicidad materna, y se asociaron con retraso y/o falta de osificación y una disminución en el peso corporal de los fetos.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, exposiciones muy superiores a la exposición en humanos con la dosis recomendada no dañaron al embrión en desarrollo ni afectaron el crecimiento y desarrollo de las crías. Dosis mayores de alogliptina disminuyeron el peso corporal de las crías y ejercieron ciertos efectos sobre el desarrollo, considerados secundarios al bajo peso corporal.

Los estudios en ratas lactantes indican que alogliptina se excreta en la leche.

No se observaron efectos relacionados con alogliptina en ratas juveniles tras la administración de dosis repetidas durante 4 y 8 semanas.

Pioglitazona

En estudios toxicológicos, se observó clara y regularmente una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardíaca excéntrica reversible tras la administración de dosis repetidas a ratones, ratas, perros y monos. Además, se observó un aumento en los depósitos e infiltrados grasos. Estos resultados se observaron en todas las especies con concentraciones plasmáticas ≤ 4 veces la exposición clínica. La restricción en el crecimiento fetal se hizo evidente en los estudios con pioglitazona en animales. Este hecho fue atribuible a la acción de pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia a la insulina que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

Pioglitazona no mostró potencial genotóxico en una batería exhaustiva de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. Fue evidente un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria en ratas tratadas con pioglitazona durante un máximo de 2 años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios con la consiguiente irritación e hiperplasia como el mecanismo de base para la respuesta tumorigena observada en la rata macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. La acidificación de la dieta redujo significativamente pero sin abolir del todo la incidencia de tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica, pero no se consideró como la causa primaria de los cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de los resultados tumorigenos encontrados en ratas macho.

No se produjo una respuesta tumorigena en ratones de uno u otro sexo. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar, el tratamiento con otras dos tiazolidindionas aumentó la multiplicidad de tumores en el colon. Se desconoce la relevancia de este hallazgo.

Evaluación del Riesgo Medioambiental

No se prevé un impacto ambiental derivado del uso clínico de pioglitazona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
 Celulosa microcristalina
 Hidroxipropilcelulosa
 Croscarmelosa sódica
 Estearato de magnesio
 Lactosa monohidrato

Cubierta pelicular

12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película	12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película	25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película	25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa	Hipromelosa	Hipromelosa	Hipromelosa
Talco	Talco	Talco	Talco
Dióxido de titanio (E171)	Dióxido de titanio (E171)	Dióxido de titanio (E171)	Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Óxido de hierro rojo (E172)	Óxido de hierro rojo (E172)	Óxido de hierro rojo (E172)	Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)		Óxido de hierro amarillo (E172)	

Tinta de impresión

12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película	12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película	25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película	25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Goma laca	Goma laca	Goma laca	Goma laca
Óxido de hierro rojo (E172)	Óxido de hierro rojo (E172)	Óxido de hierro negro (E172)	Óxido de hierro negro (E172)
Cera de carnaúba	Cera de carnaúba		
Monooleato de glicerol	Monooleato de glicerol		

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de nilón/aluminio/cloruro de polivinilo (PVC) con cubierta de lámina de aluminio para extracción por presión. Tamaños de envase de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/842/001-036

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/09/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC dirigirá a todos los médicos que se espera que prescriban/usen alogliptina/pioglitazona un material educativo. Previamente a la distribución de la guía de prescripción en cada Estado Miembro, el TAC tiene que acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de este material educativo, junto con el plan de comunicación.

Este material educativo va dirigido a incrementar la concienciación sobre los riesgos identificados de cáncer de vejiga e insuficiencia cardíaca y las recomendaciones globales para optimizar el margen de beneficio-riesgo a nivel del paciente.

El material educativo para los médicos debe contener:

- La ficha técnica o resumen de características del producto
- El prospecto para el paciente

- La Guía de Prescripción

La Guía de Prescripción debe resaltar lo siguiente:

- Los criterios de selección de los pacientes incluyendo que pioglitazona no se debe utilizar como tratamiento de primera elección y enfatizando la necesidad de una revisión periódica del beneficio del tratamiento.
- El riesgo de cáncer de vejiga y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo.
- El riesgo de insuficiencia cardíaca y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo.
- Una advertencia de precaución en la utilización en pacientes de edad avanzada de acuerdo a los riesgos relacionados con la edad (particularmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina/pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de alogliptina (como benzoato) y 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/842/019 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/020 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/021 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/022 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/023 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/024 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/025 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/026 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/027 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Incresync 25 mg/30 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 25 mg/30 mg comprimidos

Alogliptina/pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina/pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de alogliptina (como benzoato) y 45 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/842/028 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/029 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/030 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/031 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/032 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/033 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/034 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/035 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/036 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Incresync 25 mg/45 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 25 mg/45 mg comprimidos

Alogliptina/pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina/pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de alogliptina (como benzoato) y 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/842/001 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/002 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/003 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/004 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/005 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/006 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/007 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/008 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/009 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Incesync 12,5 mg/30 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos

Alogliptina/pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina/pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de alogliptina (como benzoato) y 45 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/842/010 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/011 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/012 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/013 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/014 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/015 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/016 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/017 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/842/018 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Incresync 12,5 mg/45 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos

Alogliptina/pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Incresync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Incresync 25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película
Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Alogliptina/Pioglitazona

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Incresync y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Incresync
3. Cómo tomar Incresync
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Incresync
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Incresync y para qué se utiliza

Qué es Incresync

Incresync contiene dos medicamentos diferentes, denominados alogliptina y pioglitazona, en un solo comprimido:

- alogliptina pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4). Alogliptina actúa para aumentar los niveles de insulina en el organismo después de una comida y disminuir la cantidad de azúcar en el cuerpo.
- pioglitazona pertenece a un grupo de medicamentos denominados tiazolidindionas. Ayuda a que su organismo haga una mejor utilización de la insulina que produce.

Ambos grupos de medicamentos son "antidiabéticos orales".

Para qué se utiliza Incresync

Incresync se utiliza para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2. A la diabetes tipo 2 se la denomina también diabetes mellitus no insulino dependiente, o DMNID.

Incresync se toma cuando no es posible controlar el azúcar en su sangre mediante dieta, ejercicio y otros medicamentos antidiabéticos orales como pioglitazona, o pioglitazona y metformina tomadas juntas. Su médico controlará si Incresync está haciendo efecto de 3 a 6 meses después de que haya empezado a tomarlo.

Si usted ya está tomando alogliptina y pioglitazona en comprimidos individuales, Incresync puede reemplazarlos en un solo comprimido.

Es importante que no deje de seguir los consejos sobre dieta y ejercicios que su médico o enfermero le hayan dado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Incresync

NO tome Incresync:

- si es alérgico a alogliptina, a pioglitazona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido una reacción alérgica grave a algún otro medicamento similar que tome para controlar la glucemia. Los síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir erupción, manchas rojas elevadas en la piel (urticaria), inflamación de la cara, los labios, la lengua y la garganta, que puede provocar dificultad para respirar o tragar.
- si tiene insuficiencia cardíaca o ha tenido insuficiencia cardíaca anteriormente.
- si tiene una enfermedad hepática.
- si tiene cetoacidosis diabética (una complicación grave de la diabetes mal controlada). Los síntomas incluyen una sed excesiva, micción frecuente, pérdida del apetito, náuseas o vómitos y pérdida rápida de peso.
- si tiene o ha tenido cáncer de vejiga.
- si tiene sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico. No tome Incresync y acuda a que el médico le examine la orina tan pronto como sea posible.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Incresync:

- si tiene diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce insulina).
- si está tomando un medicamento antidiabético denominado sulfonilurea (por ejemplo, glipizida, tolbutamida, glibenclamida) o insulina.
- si sufre una enfermedad cardíaca o retención de líquidos. Si toma medicamentos antiinflamatorios que puedan causar retención de líquidos e hinchazón, también deberá informar a su médico.
- si es anciano y está tomando insulina, ya que podría tener un mayor riesgo de problemas cardíacos.
- si tiene algún problema de hígado o de riñones. Antes de empezar a tomar este medicamento se le tomará una muestra de sangre para evaluar la función de su hígado y sus riñones. Puede que se repita este análisis a intervalos. En caso de enfermedad renal, puede que su médico reduzca la dosis de Incresync.
- si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (inflamación de la parte posterior del ojo).
- si tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Puede haber un aumento de la probabilidad de quedar embarazada, ya que podría ovular nuevamente al tomar Incresync. Si esto se aplica a su situación, utilice un método anticonceptivo adecuado para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado.
- si ha tenido reacciones alérgicas a otros medicamentos que toma para controlar la glucemia. Los síntomas pueden incluir una comezón general y sensación de calor, que afecta especialmente el cuero cabelludo, la boca, la garganta y las palmas de las manos y los pies (síndrome de Stevens-Johnson).
- si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

En los análisis de sangre pueden aparecer ligeras alteraciones en los recuentos de células sanguíneas. Su médico puede analizar los resultados con usted.

Se ha observado un mayor número de fracturas de huesos en los pacientes, especialmente en el caso de las mujeres que tomaban pioglitazona. Su médico tendrá esto en cuenta cuando trate su diabetes.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Incresync en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos en estos pacientes.

Toma de Incresync con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- gemfibrozilo (utilizado para bajar el colesterol)
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis y otras infecciones)

Se le controlará el nivel de azúcar en sangre, y puede que deba modificarse la dosis de Incresync.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No hay experiencia con el uso de Incresync en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia. Incresync no debe utilizarse durante el embarazo ni la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Puede experimentar alteraciones en la visión al tomar este medicamento. Si le ocurre, no conduzca ni utilice máquinas o herramientas. La toma de Incresync en combinación con otros medicamentos antidiabéticos puede provocar un descenso en los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia), lo que podría afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Incresync contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que es intolerante a algunos azúcares, consúltelo antes de tomar Incresync.

3. Cómo tomar Incresync

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le dirá qué cantidad de Incresync debe tomar, y si necesita modificar la cantidad de otros medicamentos que tome.

La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de 25 mg/45 mg.

Trague los comprimidos enteros con agua. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

Pacientes con enfermedad renal

Si usted sufre problemas renales, su médico puede indicarle una dosis reducida.

Si está siguiendo una dieta para diabéticos, deberá continuar con ella mientras esté tomando Incresync.

Deberá controlar su peso a intervalos regulares; si aumenta de peso, informe a su médico.

Si toma más Incresync del que debe

Si toma más comprimidos de lo debido, o si otra persona o un niño toman su medicamento, póngase en contacto o acuda de inmediato al centro de urgencias más cercano. Lleve con usted este prospecto o algunos comprimidos, para que su médico sepa exactamente lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Incresync

Si olvidó tomar una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Incresync

No deje de tomar Incresync sin consultar primero con su médico. Sus niveles de azúcar en la sangre podrían aumentar al dejar de tomar Incresync.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Incresync puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

SUSPENDA la toma de Incresync y póngase de inmediato en contacto con un médico si advierte alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- **Dolor de huesos súbito e intenso o inmovilidad** (particularmente en mujeres).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- **Síntomas de cáncer de vejiga**, entre los que se incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o una necesidad urgente de orinar.

De frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- **Reacción alérgica**. Los síntomas pueden incluir: erupción cutánea, urticaria, problemas para tragar o respirar, hinchazón de los labios, el rostro, la garganta o la lengua y sensación de desvanecimiento.
- **Reacción alérgica grave**: lesiones en la piel o manchas en la piel, que pueden progresar a una úlcera rodeada de anillos pálidos o eritematosos, con ampollas y/o descamación de la piel posiblemente con síntomas como picor, fiebre, sensación de malestar general, dolor en las articulaciones, problemas de visión, ardor, dolor o picor en los ojos y úlceras bucales (Síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme).
- **Dolor intenso y persistente** en el abdomen (zona del estómago) que puede extenderse hacia la espalda, así como náuseas y vómitos, ya que podría ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis).

También deberá **consultar a su médico** si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes:

- **Síntomas de bajo nivel de azúcar en la sangre** (hipoglucemia), que pueden aparecer cuando se toma Incresync en combinación con insulina o sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida, glibenclamida). *Los síntomas pueden incluir*: temblor, sudoración, ansiedad, visión borrosa, hormigueo en los labios, palidez, cambio en el estado de ánimo o sensación de confusión. Su nivel de azúcar en sangre podría caer por debajo del valor normal, pero puede aumentarlo nuevamente ingiriendo azúcar. Se recomienda que lleve consigo unos terrones de azúcar, caramelos, bizcochos o zumo de fruta azucarado.
- Síntomas similares a los de la gripe o el resfriado, como dolor de garganta, nariz congestionada o tapada
- Escozor en la piel
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago
- Diarrea
- Indigestión, acidez

- Náuseas
- Dolor muscular
- Dificultad para dormir
- Adormecimiento en cualquier parte del cuerpo
- Visión borrosa o distorsionada
- Aumento de peso
- Manos o pies hinchados o inflamados

Poco frecuentes:

- Erupción cutánea

De frecuencia no conocida:

- Alteraciones en la visión (provocadas por una afección llamada edema macular)
- Problemas hepáticos como náuseas y vómitos, dolor de estómago, cansancio inusual o inexplicable, pérdida de apetito, orina oscura o color amarillento en la piel o el blanco de los ojos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Incresync

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación. Conservar en el envase original para proteger el medicamento de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Incresync

- Los **principios activos** son alogliptina y pioglitazona.

Cada comprimido recubierto con película de 25 mg/30 mg contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina y 30 mg de pioglitazona.

- Los **demás componentes** son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), macrogol 8000, goma laca y óxido de hierro negro (E172).

Cada comprimido recubierto con película de 25 mg/45 mg contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona.

- Los **demás componentes** son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), macrogol 8000, goma laca y óxido de hierro negro (E172).

Cada comprimido recubierto con película de 12,5 mg/30 mg contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 30 mg de pioglitazona.

- Los **demás componentes** son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), macrogol 8000, goma laca, cera de carnaúba y mono-oleato de glicerol.

Cada comprimido recubierto con película de 12,5 mg/45 mg contiene benzoato de alogliptina e hidrocloreuro de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona.

- Los **demás componentes** son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), macrogol 8000, goma laca, cera de carnaúba y mono-oleato de glicerol.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Incresync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, redondos, (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color melocotón, con la inscripción “A/P” y “25/30” impresa en tinta gris en una de las caras.
- Incresync 25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, redondos, (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color rojo, con la inscripción “A/P” y “25/45” impresa en tinta gris en una de las caras.
- Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, redondos, (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color melocotón claro, con la inscripción “A/P” y “12.5/30” impresa en tinta roja en una de las caras.
- Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, redondos, (de aproximadamente 8,7 mm de diámetro), biconvexos, de color rojo claro, con la inscripción “A/P” y “12.5/45” impresa en tinta roja en una de las caras.

Incresync está disponible en blísteres con 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.