ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Incesync 12,5 mg/30 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 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 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

Incresync 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, Incresync 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 Incresync, 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 Incresync. 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 Incresync (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Adultos (≥ 18 años de edad)

La dosis 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 Incresync 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 Incresync 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.

Dosis máxima diaria

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 [CrCl] > 50 a ≤ 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis de Incresync (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl ≥ 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 una vez al día, en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 5.2).

Incresync no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 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 Incresync, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Incresync 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 Incresync 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 cardiaca

Pioglitazona puede producir retención hídrica, que puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardiaca. Cuando se trate a pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca 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 cardiaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardiaca. Durante la fase de comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardiaca al utilizar pioglitazona en combinación con insulina, o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca. 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 cardiaca en pacientes tratados de manera concomitante con pioglitazona y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe interrumpir el tratamiento con Incresync si se produce cualquier empeoramiento de la función cardiaca.

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 cardiaca, 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 cardiaca asociada con el componente pioglitazona), se debe considerar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento con Incresync en pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de estudios 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 Incresync 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 Incresync. En todos los pacientes se deben controlar las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento. No se debe iniciar el tratamiento con Incresync 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 Incresync, 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 Incresync 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 Incresync, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.2).

Incresync 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 estudios 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 cardíaca; 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.

Penfigoide ampolloso

Se han registrado casos de penfigoide ampolloso tras la comercialización en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4, incluida la alogliptina. En caso de sospecha de penfigoide ampolloso, deberá interrumpirse el tratamiento con alogliptina.

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. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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.

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.

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 principio activo 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.

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.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Incresync tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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 Incresync 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

La pancreatitis aguda es una reacción adversa grave y se atribuye al componente de alogliptina de Incresync (ver sección 4.4). Las reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluye el síndrome de Stevens-Johnson, las reacciones anafilácticas y los angioedemas, son graves y se atribuyen al componente de alogliptina de Incresync (ver sección 4.4). Otras reacciones pueden producirse de forma frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), como las infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, cefalea, hipoglucemia, náuseas, aumento de peso y edemas.

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.

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).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órgano o sistema Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Alogliptina	Pioglitazona	Incresync
Infecciones e infestaciones			
infecciones del tracto respiratorio	Frecuente	Frecuente	Frecuente
nasofaringitis	Frecuente		
sinusitis		Poco frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
cáncer de vejiga		Poco frecuente	
trastornos del sistema inmunológico			
hipersensibilidad	No conocida		
hipersensibilidad y reacciones alérgicas		No conocida	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
hipoglucemia	Frecuente		Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
cefalea	Frecuente		Frecuente
hipoestesia		Frecuente	
insomnio		Poco frecuente	
Trastornos oculares			
alteración en la visión		Frecuente	
edema macular		No conocida	

Clasificación por órgano o sistema Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Alogliptina	Pioglitazona	Incresync
Trastornos gastrointestinales			
dolor abdominal	Frecuente		Frecuente
enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente		
diarrea	Frecuente		
dispepsia			Frecuente
náuseas			Frecuente
pancreatitis aguda	No conocida		
Trastornos hepato biliares			
disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
prurito	Frecuente		Frecuente
erupción	Frecuente		
enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de stevens-johnson	No conocida		
eritema multiforme	No conocida		
angioedema	No conocida		
urticaria	No conocida		
penfigoide ampolloso	No conocida		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
mialgia			Frecuente
fractura ósea		Frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
edema periférico			Frecuente
aumento de peso			Frecuente
Trastornos urinarios y renales			
nefritis intersticial	No conocida		
Exploraciones complementarias			
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 estudios 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 estudios 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 antihiperoglucemiantes 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 estudios 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 estudios 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 2). 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 3). 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 2: 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 3: 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 4. 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 estudios 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 estudio 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 todos los 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 la 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 principio activo 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 principio activo 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 ($AUC_{(0-\text{inf})}$) 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 (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 principio activo 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).

Incrasync

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada, Incrasync 12,5 mg/30 mg debe administrarse una vez al día. Incrasync 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 Incresync en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Debido al componente pioglitazona, Incresync 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 Incresync.

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 preclínicos 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 tumorigénica 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 tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No se produjo una respuesta tumorigénica 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 (ERA, por sus siglas en inglés)

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	25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película	25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa	Hipromelosa	Hipromelosa
Talco	Talco	Talco
Dióxido de titanio (E171)	Dióxido de titanio (E171)	Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
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	25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película	25 mg/45 mg comprimidos recubiertos con película
Goma laca	Goma laca	Goma laca
Óxido de hierro rojo (E172)	Óxido de hierro negro (E172)	Óxido de hierro negro (E172)
Cera de carnaúba		
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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 19/septiembre/2013
Fecha de la última renovación: 24/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2021

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

PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

CONDICIONES DE FINANCIACIÓN, REEMBOLSO Y PRECIO

Financiado por el Sistema Nacional de Salud
Aportación reducida

Producto	Código Nacional	PVL(€)	PVP(€)	PVP IVA(€)
Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	701199.6	15,68	23,54	24,48
Incesync 25 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	701200.9	31,36	47,07	48,96

Ficha técnica promocional. Marzo 2021.

20210323c