



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5984

BUENOS AIRES, 20 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009847-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACTOS / PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIOGLITAZONA BASE 15 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 16,53 mg) - PIOGLITAZONA BASE 30 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 33,06 mg) - PIOGLITAZONA BASE 45 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 49,59 mg), aprobada por Certificado N° 48.832.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN N° 5984

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACTOS / PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIOGLITAZONA BASE 15 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 16,53 mg) - PIOGLITAZONA BASE 30 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 33,06 mg) - PIOGLITAZONA BASE 45 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 49,59 mg), aprobada por Certificado N° 48.832 y Disposición N° 3845/00, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 90 a 158.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5984

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3845/00 los prospectos autorizados por las fojas 90 a 112, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.832 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009847-14-4

DISPOSICIÓN N°

5984

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5984** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.832 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ACTOS / PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIOGLITAZONA BASE 15 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 16,53 mg) – PIOGLITAZONA BASE 30 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 33,06 mg) – PIOGLITAZONA BASE 45 mg (PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 49,59 mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3845/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003221-00-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4486/12.-	Prospectos de fs. 90 a 158, corresponde desglosar de fs. 90 a 112.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado  
de Autorización N° 48.832 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....20 AGO 2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009847-14-4

DISPOSICIÓN N° 5984

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ACTOS

## PIOGLITAZONA CLORHIDRATO

Lista N° M859, M860, M861

Agente antidiabético oral

Comprimidos de 15, 30 y 45 mg - Expendio bajo receta -Industria Japonesa

### COMPOSICION

Cada comprimido de Actos 15 mg contiene: Pioglitazona base 15mg (Pioglitazona Clorhidrato 16,53mg); Lactosa monohidrato c.s.; Hidroxipropilcelulosa 3,0 mg; Carboximetilcelulosa cálcica 7,2 mg y Estearato de magnesio 0,4 mg

Cada comprimido de Actos 30 mg contiene: Pioglitazona base 30mg (Pioglitazona Clorhidrato 33,06mg); Lactosa monohidrato c.s.; Hidroxipropilcelulosa 3,0 mg; Carboximetilcelulosa cálcica 7,2 mg y Estearato de magnesio 0,4 mg


Cada comprimido de Actos 45 mg contiene: Pioglitazona base 45mg (Pioglitazona Clorhidrato 49,59mg); Lactosa monohidrato c.s.; Hidroxipropilcelulosa 4,5 mg; Carboximetilcelulosa cálcica 10,8 mg y Estearato de magnesio 0,6 mg

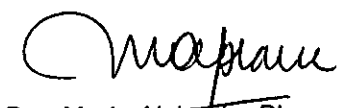
### ACCION TERAPEUTICA

Agente antidiabético oral.

### INDICACIONES

Actos está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, DMNID). Actos está indicado para ser empleado como

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



## PROYECTO DE PROSPECTO

monoterapia o en combinación con una Sulfonilurea, Metformina o insulina cuando la dieta y el ejercicio más uno de estos agentes son insuficientes para el adecuado control glucémico.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también debe incluir asesoramiento nutricional, reducción de peso, en caso de ser necesario, y ejercicio. Estos esfuerzos son importantes no sólo para el tratamiento primario de la diabetes tipo 2 sino también para mantener la eficacia del tratamiento farmacológico.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Tiazolidinedionas.  
**Código ATC:** A10BG03


#### **Mecanismo de acción**


*La pioglitazona es un agente antidiabético del grupo de las tiazolidinedionas que depende de la presencia de insulina para su mecanismo de acción. La pioglitazona disminuye la resistencia a la insulina en la periferia y en el hígado resultando en una mayor utilización insulino dependiente de la glucosa y una disminución en la producción de glucosa hepática. A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no es un secretagogo de insulina. La pioglitazona es agonista del peroxisoma proliferador-activado del receptor gamma (PPAR $\gamma$ ). Los receptores PPAR se encuentran en los tejidos importantes para la acción de la insulina, tales como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR $\gamma$  modula la transcripción de un sinnúmero de genes sensibles a la insulina que intervienen en el control de la glucosa y en el metabolismo de lípidos. En modelos de diabetes en animales, la pioglitazona reduce la hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia característicos de los estados insulino-resistentes tales como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por la pioglitazona resultan en una respuesta aumentada de tejidos insulino dependientes y se observan en numerosos modelos animales de resistencia a la insulina.*

*Debido a que la pioglitazona aumenta los efectos de la insulina circulante (mediante disminución de la resistencia a la insulina), no baja la glucosa en sangre en modelos animales que carecen de insulina endógena.*

#### **Farmacodinamia**

*Estudios clínicos demuestran que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



598 4

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



## PROYECTO DE PROSPECTO

*pacientes insulino-resistentes. La pioglitazona aumenta la respuesta celular a la insulina, incrementa la utilización de la glucosa insulino-dependiente y mejora la sensibilidad hepática a la insulina. En pacientes con diabetes tipo 2, la menor resistencia a la insulina producida por la pioglitazona resulta en concentraciones de glucosa en plasma menores, concentraciones de insulina en plasma menores y valores de HbA1C menores. En estudios clínicos controlados, la pioglitazona tuvo un efecto aditivo sobre el control glucémico cuando se la utilizó en combinación con sulfonilurea, metformina o insulina.*

*Pacientes con anomalías lipídicas fueron incluidos en estudios clínicos con pioglitazona. En general, los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron disminuciones medias en triglicéridos séricos, incrementos medios en colesterol HDL y ninguna variación media consistente en LDL y colesterol total. No existe evidencia que permita concluir que existe un beneficio macrovascular con pioglitazona o cualquier otra medicación antidiabética.*

### Propiedades Farmacocinéticas

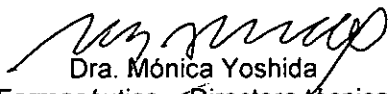
#### Absorción


##### Comprimidos

*Luego de la administración oral de pioglitazona, se observaron concentraciones pico de pioglitazona dentro de las 2 horas. Los alimentos retrasan ligeramente el tiempo de concentración sérica pico (Tmax) a 3 ó 4 horas, pero no alteran el grado de absorción (AUC). La biodisponibilidad absoluta de pioglitazona es mayor al 80%.*

*Luego de la administración una vez al día de pioglitazona, las concentraciones séricas en estado estacionario tanto de pioglitazona como de sus metabolitos activos principales, M-III (keto derivados de pioglitazona) y M-IV (hidroxi derivados de pioglitazona) se logran dentro de los 7 días. En estado estacionario, M-III y M-IV alcanzan concentraciones séricas iguales o mayores que las de la pioglitazona. En estado estacionario, tanto en pacientes sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la pioglitazona comprende aproximadamente entre el 30% al 50% de las concentraciones séricas pico de pioglitazona total (pioglitazona más metabolitos activos) y entre el 20% al 25% de la AUC total. En estado estacionario, la pioglitazona y sus metabolitos no aparentan acumularse.*

*Las concentraciones séricas máximas (Cmax), AUC, y concentraciones séricas mínimas (Cmin) para pioglitazona y M-III y M-IV, se incrementaron proporcionalmente con la*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

## PROYECTO DE PROSPECTO

*dosis administrada de 15 mg y 30 mg diarios.*

### Distribución

El volumen de distribución medio (Vd/F) aparente de pioglitazona luego de la administración de una dosis única es de aproximadamente *0,25 a 0,63 l/kg de peso corporal. La pioglitazona y todos sus metabolitos activos están extensivamente unidos a proteínas (>99%) en el suero humano, principalmente a la albúmina sérica.* La pioglitazona también se une a otras proteínas séricas pero con una afinidad menor. *M-III y M-IV también están extensivamente unidos (>98%) a la albúmina sérica.*

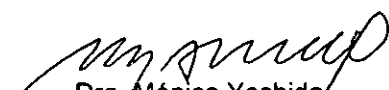
### Metabolismo

*La pioglitazona es extensivamente metabolizada por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también son parcialmente convertidos a glucurónido o conjugados de sulfato. Datos in vitro demuestran que isoformas CYP múltiples están involucradas en el metabolismo de la pioglitazona. Las isoformas del citocromo P450 involucradas son CYP2C8 y, en un grado menor, CYP3A4 con contribuciones adicionales de una variedad de otras isoformas incluyendo la principalmente extrahepática CYP1A1. Tres de los seis metabolitos identificados son activos (M-II, M-III y M-IV). Cuando la actividad, concentraciones y unión a proteínas son tomadas en consideración, la pioglitazona y su metabolito M-III contribuyen igualmente a la eficacia. Sobre esta base, la contribución de M-IV a la eficacia es de aproximadamente tres veces la de la pioglitazona, mientras que la contribución relativa de M-II es mínima. Estudios in vivo de pioglitazona combinada con gemfibrozil, un potente inhibidor CYP2C8, mostró que la pioglitazona es un sustrato CYP2C8. Estudios in vitro también han mostrado que no existe evidencia de que la pioglitazona inhiba a cualquier subtipo de citocromo P450. No existe inducción de las principales isoenzimas inducibles en el hombre, las CYP1A, CYP2C8/9 y CYP3A4. Las relaciones urinarias 6β-hidroxicortisol/cortisol medidas en pacientes tratados con este producto mostraron que la pioglitazona no es un fuerte inductor de la enzima CYP3A4.*

*Estudios de interacción han mostrado que la pioglitazona no tiene efecto relevante ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se reportó que la administración concomitante de pioglitazona con gemfibrozil (un inhibidor CYP2C8) o con rifampicina (un inductor de CYP2C8) aumentaba o disminuía, respectivamente, la concentración plasmática de la pioglitazona.*

### Excreción y Eliminación

*Luego de la administración oral, aproximadamente entre 15% a 30% de la dosis de*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

## PROYECTO DE PROSPECTO

pioglitazona *es recuperada* en la orina. La eliminación renal de la pioglitazona es insignificante y la droga *es excretada* principalmente *como* metabolitos y sus conjugados. *Se presume que la mayoría de la dosis oral es excretada en la bilis tanto inalterada como en forma de metabolitos y eliminada en las heces.*

*La vida media sérica promedio de la pioglitazona y sus metabolitos (M-III y M-IV) oscila entre 3 a 7 horas y 16 a 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene un clearance aparente, CL/F, calculado en 5 a 7 l/hora.*

*Luego de la administración oral de pioglitazona radiomarcada en humanos, la mayor parte de la dosis marcada fue recuperada en las heces (55%) y en menor medida en la orina (45%). La vida media de eliminación plasmática promedio 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

#### Disfunción renal:

La vida media de eliminación sérica de pioglitazona, M-III y M-IV se mantiene inalterada en pacientes con disfunción renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min) a severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) cuando se compara con sujetos con función renal normal. De allí que no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.


#### Disfunción hepática:


En comparación con controles saludables, los sujetos con disfunción hepática (Child-Turcotte-Pugh Grado B/C) experimentan una reducción aproximada del 45% en las concentraciones pico medias de pioglitazona y pioglitazona total (pioglitazona, M-III y M-IV) pero no hay cambios en los valores de AUC medios. *De allí que no se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática.*

*Existen reportes post-comercialización de disfunción hepática con este producto y estudios clínicos generalmente excluyen a pacientes con ALT sérico >2,5x por encima del límite superior del rango de referencia. Utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática.*

#### Pacientes Geriátricos:

*En sujetos de edad avanzada sanos, las concentraciones séricas pico de pioglitazona no son significativamente diferentes, pero los valores de AUC son aproximadamente 21% más elevados que los obtenidos en sujetos jóvenes. Los valores de vida media terminal promedio de pioglitazona también fueron mayores en sujetos de edad*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



## PROYECTO DE PROSPECTO

*avanzada (alrededor de 10 horas) comparados con los de sujetos jóvenes (alrededor de 7 horas). Estos cambios no fueron de una magnitud tal como para considerarlos clínicamente relevantes.*

### Pacientes Pediátricos:

*La seguridad y la eficacia de la pioglitazona en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Este producto no está recomendado para el uso en pacientes pediátricos.*

### Sexo:

*Los valores medios y de AUC de pioglitazona estuvieron incrementados entre un 20% a 60% en mujeres comparado con hombres. En estudios clínicos controlados, las disminuciones de HbA1c desde la línea de base fueron generalmente mayores para las mujeres que para los hombres (diferencia media promedio en HbA1c 0,5%). Debido a que la terapia deberá ser individualizada para cada paciente para lograr un control glucémico, no se recomienda ajuste de dosis basado solamente en el sexo.*

### Raza:

No se dispone de datos farmacocinéticos entre distintos grupos étnicos

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

### Dosis

*La dosis inicial recomendada de pioglitazona es de 15 mg ó 30 mg y el rango de dosis aprobado es de 15 a 45 mg.*

La pioglitazona deberá ser administrada oralmente una vez al día con o sin comida.

## Resumen de las recomendaciones especiales para la posología en poblaciones especiales

### Pacientes ancianos

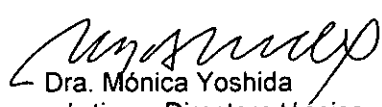
*No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ancianos. Comenzar el tratamiento con la dosis disponible más baja e incrementar la misma gradualmente, particularmente cuando la pioglitazona es utilizada en combinación con insulina.*

### Pacientes pediátricos

*La seguridad y eficacia de la pioglitazona en pacientes pediátricos no ha sido establecida.*

### Insuficiencia renal

*No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay información disponible para pacientes bajo diálisis por lo tanto la pioglitazona no deberá ser utilizada en esos pacientes.*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Insuficiencia hepática

*No iniciar en pacientes con insuficiencia hepática activa o ALT incrementada (mayor de 2,5 veces el límite superior normal).*

### Insuficiencia cardíaca

*En pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (New York Heart Association, clase I o II), la dosis inicial recomendada es de 15 mg. No iniciar en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (NYHA clase III o IV).*

## CONTRAINDICACIONES

*Hipersensibilidad a la pioglitazona; este producto está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la pioglitazona o a cualquiera de sus excipientes de manera de evitar inducir a reacción de hipersensibilidad potencialmente seria.*

*La iniciación en el tratamiento con pioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA).*

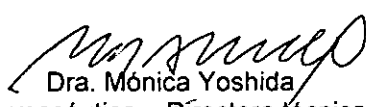
## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

*Estudios clínicos y datos epidemiológicos disponibles sugieren un ligero incremento en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, en particular en pacientes tratados por períodos prolongados. De allí que, la terapia no debe ser iniciada en pacientes con cáncer de vejiga activo y se deberá utilizar con precaución en pacientes con una historia de cáncer de vejiga. Los pacientes deberán ser informados a buscar atención inmediata de sus médicos si se desarrolla hematuria microscópica u otros síntomas como ser urgencias urinarias suceden durante el tratamiento.*

### Retención de fluidos e insuficiencia cardíaca:

*La pioglitazona, como otras tiazolidinedionas puede causar retención de fluidos, lo cual puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca deberán ser monitoreados por sus signos y síntomas y se deberá considerar la discontinuación de la pioglitazona si se produce deterioro del estado cardíaco.*

*La pioglitazona deberá ser iniciada en la dosis menor aprobada en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (Clase I y II del NYHA). Si fuese necesario un subsiguiente aumento de la dosis, la misma deberá ser incrementada*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



## PROYECTO DE PROSPECTO

*gradualmente sólo luego de numerosos meses de tratamiento con monitoreo cuidadoso de aumento de peso, edema o exacerbación de ICC.*

### Cáncer de Vejiga

*En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se reportaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos de 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos de control (7 casos de 10.212 pacientes, 0,07%) coeficiente de riesgo (HR) = 2,64 (IC 95% 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era 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. Un reporte interno de cinco años sobre un estudio cohorte observacional en curso de 10 años no halló incremento significativo en el riesgo de cáncer de vejiga en sujetos siempre expuestos a este producto, comparado con sujetos nunca expuestos a este producto (HR 1,2 [IC 95% 0,9 – 1,5]). Comparado con ninguna exposición, una duración de terapia con pioglitazona mayor a 12 meses estuvo asociada con un incremento en el riesgo (HR 1,4 [IC 95% 0,9 – 2,1]), lo que llevó a una significancia estadística luego de más de 24 meses de uso de este producto (HR 1,4 [IC 95% 1,03 – 2,0]).*

### Monitoreo de la función hepática:

*En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Por esta razón, los pacientes tratados con pioglitazona deberán sobrellevar un monitoreo de las enzimas hepáticas antes de comenzar la terapia y periódicamente de allí en adelante. La terapia con pioglitazona no deberá ser iniciada en pacientes con niveles elevados de enzima hepática (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior al normal) o con cualquier otra evidencia de insuficiencia hepática. La terapia existente con pioglitazona deberá ser discontinuada si los niveles de ALT son persistentemente mayores a 3 veces por encima del límite superior al normal y síntomas que sugieran disfunción hepática deberán originar un control de las enzimas hepáticas. Dependiendo de los resultados de las pruebas de laboratorio, la decisión sobre la continuidad de una terapia con pioglitazona deberá estar basado en un criterio clínico; en presencia de ictericia el tratamiento con este medicamento deberá ser discontinuado.*

### Aumento de peso:

*Durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización con*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

## PROYECTO DE PROSPECTO

*pioglitazona se ha observado aumento de peso, por lo tanto el peso del paciente debe ser monitoreado de cerca. Como el control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes, los pacientes deberán adherir a un estricto control calórico de la dieta.*

### Hematología:

*En ensayos controlados y comparativos sobre terapia con pioglitazona se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y del hematocrito (4,1% de reducción relativa), consistente con la hemodilución.*

### Ovulación:

*Pacientes con síndrome de ovario poliquístico pueden reanudar la ovulación luego del tratamiento con pioglitazona, como una consecuencia de la acción incrementada de la insulina. En consecuencia, los pacientes deberán estar advertidos del riesgo de embarazo; si la paciente desea quedar embarazada o si el embarazo ocurre, el tratamiento deberá ser discontinuado.*

### Otros:

*La pioglitazona contiene lactosa monohidrato y de allí que no deberá ser administrada a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.*

*La pioglitazona ejerce su efecto antihiper glucémico sólo en presencia de insulina y de allí que no deberá ser utilizada en pacientes con diabetes tipo I o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.*


### Embarazo

*Este producto no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio percibido supere a los riesgos potenciales.*

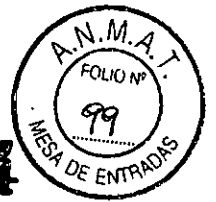
*No se han generado datos adecuados en humanos para demostrar la seguridad de la pioglitazona, sola o en combinación con metformina o glimepirida, durante el embarazo.*

### Lactancia

*Este producto no deberá ser administrado a mujeres que están amamantando, o se deberá discontinuar el amamantamiento si se considera que el uso de este producto es esencial.*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



## PROYECTO DE PROSPECTO

*La pioglitazona está presente en la leche de las ratas lactantes a las cuáles se les administró, sin embargo se desconoce si es secretada en la leche humana. La pioglitazona no deberá ser administrada a mujeres que están amamantando.*

### Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinarias

*Ninguna*

*La pioglitazona no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias o el mismo es insignificante. Sin embargo, pacientes que experimentaron molestias visuales deberán ser cuidadosos cuando conducen o utilizan maquinarias.*

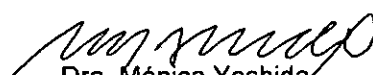
## INTERACCIONES


### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

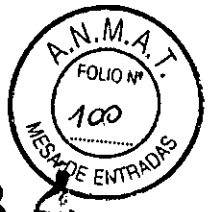
*Puede presentarse hipoglucemia cuando la pioglitazona se administra en combinación con sulfonilurea o con insulina. Un inhibidor del CYP2C8 (como gemfibrozil) puede incrementar el área bajo la curva (AUC) de pioglitazona y un inductor del CYP2C8 (como rifampicina) puede disminuir el AUC de pioglitazona. Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con gemfibrozil resulta en un incremento de tres veces en el AUC de la pioglitazona. Como existe un potencial de eventos adversos relacionados con la dosis con pioglitazona, puede ser necesaria una disminución en la dosis de pioglitazona cuando se administra concomitantemente con gemfibrozil.*

*Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con rifampicina resulta en una disminución de un 54% en el AUC de la pioglitazona. Se puede requerir un incremento en la dosis de pioglitazona basado en la respuesta clínica cuando la rifampicina es administrada concomitantemente.*

*Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta la farmacocinética o farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón o metformina, y la coadministración de sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos muestran que no hay inducción sobre los principales citocromos inducibles como el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios in vitro no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450; no es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas, por ejemplo, anticonceptivos orales, ciclosporina, bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores de la HMG-CoA reductasa.*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



598

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



**PROYECTO DE PROSPECTO**

*Los pacientes que están recibiendo pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucémicos orales pueden estar en riesgo de hipoglucemia.*

**Interacciones con Otras Drogas**

**Tabla 13: Efecto de la Coadministración de Pioglitazona sobre la Exposición Sistémica de Otras Drogas**

Dosis de Pioglitazona	Droga Coadministrada				
	Nombre y Regimen de Dosis	Cambio en AUC†		Cambio en Cmax †	
45 mg	<b>Warfarina‡</b>				
	<u>Carga diaria y luego dosis de mantenimiento basado en valores PT e INR</u>	<u>R-Warfarina</u>	↓3%	<u>R-Warfarina</u>	↓2%
	<u>Valor de Quick = 35 ± 5%</u>	<u>S-Warfarina</u>	↓1%	<u>S-Warfarina</u>	↓1%
45 mg	<b>Digoxina</b>				
	<u>0,200 mg dos veces por día (dosis de carga) luego 0,250 mg diarios (dosis de mantenimiento, 7 días)</u>		↓15%		↓17%
45 mg diarios durante 21 días	<b>Anticonceptivo Oral</b>				
	<u>Etinilestradiol (EE) 0,035 mg más Noretindrona (NE) 1 mg durante 21 días</u>	<u>EE</u>	↓11%	<u>EE</u>	↓13%
		<u>NE</u>	↓3%	<u>NE</u>	↓7%
45 mg	<b>Fexofenadina</b>				
	<u>60 mg dos veces al día durante 7 días</u>		↓30%		↓37%
45 mg	<b>Glipizida</b>				
	<u>5 mg diarios durante 7 días</u>		↓3%		↓8%
45 mg diarios durante 8 días	<b>Metformina</b>				
	<u>1000 mg dosis única en Día 8</u>		↓3%		↓5%

Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica - Directora técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.





SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

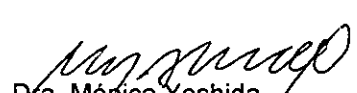



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Interacciones con drogas**

45 mg	<u>Midazolam</u>		
	<u>7,5 mg dosis única en Día 15</u>	<u>↓26%</u>	<u>↓26%</u>
45 mg	<u>Ranitidina</u>		
	<u>150 mg dos veces al día durante 7 días</u>	<u>↑1%</u>	<u>↓1%</u>
45 mg diarios durante 4 días	<u>Nifedipina ER</u>		
	<u>30 mg diarios durante 4 días</u>	<u>↓13%</u>	<u>↓17%</u>
45 mg	<u>Atorvastatina Ca</u>		
	<u>80 mg diarios durante 7 días</u>	<u>↓14%</u>	<u>↓23%</u>
45 mg	<u>Teofilina</u>		
	<u>400 mg dos veces al día durante 7 días</u>	<u>↑2%</u>	<u>↑5%</u>

\*Diariamente durante 7 días a menos que se indique lo contrario  
 † % de cambio (con/sin droga coadministrada y sin cambio = 0%); símbolos de  
 ↑ y ↓ indican que la exposición aumentó o disminuyó, respectivamente.  
 ‡ La pioglitazona no tuvo efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de  
 protrombina

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica – Directora técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



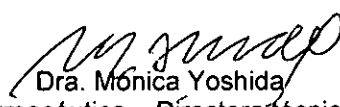
**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Tabla 14: Efecto de Drogas Coadministradas en la Exposición Sistémica a la Pioglitazona**

<u>Droga Coadministrada y Régimen de Dosis</u>	<u>Pioglitazona</u>		
	<u>Dosis Régimen (mg)*</u>	<u>Cambio en AUC<sup>†</sup></u>	<u>Cambios en Cmax<sup>†</sup></u>
<u>Gemfibrozil 600 mg dos veces por día durante 2 días</u>	<u>15 mg dosis única</u>	<u>↑3,2-veces<sup>†</sup></u>	<u>↑6%</u>
<u>Ketoconazol 200 mg dos veces por día durante 7 días</u>	<u>45 mg</u>	<u>↑34%</u>	<u>↑14%</u>
<u>Rifampina 600 mg diarios durante 5 días</u>	<u>30 mg dosis única</u>	<u>↓54%</u>	<u>↓5%</u>
<u>Fexofenadina 60 mg dos veces por día durante 7 días</u>	<u>45 mg</u>	<u>↑1%</u>	<u>0%</u>
<u>Ranitidina 150 mg dos veces por día durante 4 días</u>	<u>45 mg</u>	<u>↓13%</u>	<u>↓16%</u>
<u>Nifedipina ER 30 mg diarios durante 7 días</u>	<u>45 mg</u>	<u>↑5%</u>	<u>↑4%</u>
<u>Atorvastatina Ca 80 mg diarios durante 7 días</u>	<u>45 mg</u>	<u>↓24%</u>	<u>↓31%</u>
<u>Teofilina 400 mg dos veces por día durante 7 días</u>	<u>45 mg</u>	<u>↓4%</u>	<u>↓2%</u>

\* *Diariamente durante 7 días a menos que se indique lo contrario.*

*Relación media (con/sin droga coadministrada y sin cambio = 1-vez) % cambio (con/sin droga coadministrada y sin cambio = 0%); los símbolos ↑ y ↓ indican que la exposición aumentó y disminuyó, respectivamente.*

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica – Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

## PROYECTO DE PROSPECTO

La vida media de la pioglitazona se incrementó de 8,3 hs a 22,7 hs en presencia de gemfibrozil

### REACCIONES ADVERSAS

#### *Edema*

*Incremento del peso corporal*

*Disminuciones de la hemoglobina y hematocrito*

*Incrementos (o elevaciones) de creatinquinasa (creatininfosfoquinasa) – Insuficiencia cardíaca*

*Disfunción hepatocelular\**

*Edema macular\**


*Fractura ósea en mujeres*


#### \*Eventos postcomercialización

#### Cardiovasculares

*En estudios clínicos controlados con placebo que excluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV del NYHA, la incidencia de eventos adversos cardíacos serios relacionados con la expansión del volumen no se incrementó en pacientes tratados con pioglitazona en monoterapia o en combinación con sulfonilureas o metformina versus pacientes tratados con placebo. En estudios combinados de insulina, un pequeño número de pacientes con insuficiencia cardíaca existente previamente desarrolló ICC cuando se los trató con pioglitazona en combinación con insulina (para detalles, ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso). Los pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV del NYHA no fueron estudiados en estos estudios clínicos.*

*En la experiencia postcomercialización con pioglitazona, se reportaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tanto con como sin insuficiencia cardíaca previamente conocida.*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Edema

*En estudios clínicos se ha reportado edema más frecuentemente en pacientes tratados con pioglitazona que en pacientes tratados con placebo y parece estar relacionado con la dosis. También se han recibido reportes post-comercialización de desarrollo o empeoramiento de edema.*

### Aumento de peso

*Se ha observado aumento de peso relacionado con la dosis, con pioglitazona sola o en combinación con otros agentes hipoglucémicos. El mecanismo de aumento de peso no está claro pero se piensa que causa una combinación de retención de fluidos y acumulación de grasa subcutánea, que es menos activa metabólicamente que la grasa intestinal. El aumento de peso en los estudios clínicos estuvo en el rango de 3 – 5 kg y se desaceleró pasados los 6 meses iniciales del tratamiento.*

### Ovulación

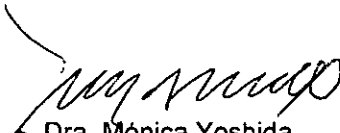
*La terapia con pioglitazona, como con otras tiazolidinedionas, puede provocar la ovulación en algunas mujeres anovulatorias premenopáusicas. Como resultado, estas pacientes pueden sufrir un riesgo elevado de embarazo mientras ingieren pioglitazona (ver también Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso). En consecuencia, se recomienda un método anticonceptivo adecuado en mujeres premenopáusicas. La frecuencia de ocurrencia de este efecto es desconocida ya que no ha sido investigado en los estudios clínicos.*

### Hematología

*La pioglitazona puede producir disminución en la hemoglobina y en el hematocrito (ver también Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso). En estudios clínicos estos cambios se produjeron principalmente durante las primeras 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento y luego se mantuvieron relativamente estables. Estos cambios pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático y han sido raramente asociados con algún efecto hematológico clínicamente significativo.*

### Efectos hepáticos:

*En estudios clínicos placebo-controlados, 4 de 1.526 (0,26%) pacientes tratados con pioglitazona y 2 de 793 (0,25%) pacientes tratados con placebo tuvieron niveles de ALT > 3 veces el límite superior de lo normal. Los aumentos de ALT con pioglitazona*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

## PROYECTO DE PROSPECTO

*fueron reversibles y no estaban claramente relacionados con la administración de pioglitazona. Se han recibido reportes post-comercialización de hepatitis y de aumentos de enzima hepática a 3 o más veces el límite superior de lo normal. Muy raramente, estos reportes han involucrado insuficiencia hepática con y sin resultado fatal, si bien la causalidad no ha sido establecida.*

*Se recomienda que los pacientes tratados con pioglitazona se sometan a un monitoreo periódico de las enzimas hepáticas. Para manejo de terapia con pioglitazona en relación con la función hepática, ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.*

### Fracturas Óseas en Mujeres

*El rol de los agonistas-PPAR $\gamma$  en el metabolismo óseo humano no está claro. En estudios clínicos controlados, se observó un aumento en la tasa de reportes de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona (2,6%) en comparación con mujeres tratadas con otros agentes antidiabéticos o placebo (1,7%).*


*El riesgo de fractura deberá ser considerado en el cuidado de los pacientes, especialmente en pacientes mujeres, tratados con pioglitazona, y se deberá brindar una atención que permita evaluar y mantener la salud ósea de acuerdo a los estándares de cuidado actuales.*

### Edema Macular

*Muy raramente se ha reportado edema macular diabético de nueva aparición o empeoramiento, con agudeza visual disminuida por el uso de tiazolidinedionas, incluyendo pioglitazona. Se desconoce si existe o no una asociación directa entre la pioglitazona y el edema macular. Los médicos deben considerar la posibilidad de edema macular si un paciente reporta disminución en la agudeza visual.*

### Abuso y dependencia de la droga

*No se llevaron adelante estudios clínicos para evaluar el abuso potencial de pioglitazona debido a que no se conoce que este tipo de droga esté asociada a abuso. Además, no se observaron patrones de eventos adversos durante el programa clínico que pudieran sugerir potencial de abuso.*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

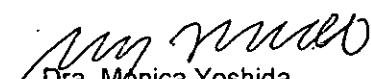



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Información de Estudio Clínicos:**

*Reacciones adversas reportadas en exceso de placebo (>0,5%) y como más que un caso aislado en pacientes recibiendo pioglitazona en estudios doble-ciego se listan debajo en función de la clasificación MedDRA por clase de órgano del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias son definidas como: muy comunes (>1/10); comunes (>1/100 a <1/10); no comunes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); desconocidas (no puede ser estimadas a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de incidencia y gravedad.*

<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia de reacciones adversas de pioglitazona por régimen de tratamiento</u>				
	<u>Monoterapia</u>	<u>Combinación con</u>			
		<u>Metformina</u>	<u>sulfonilurea</u>	<u>metformina y sulfonilurea</u>	<u>insulina</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>					
<u>infección por tracto respiratorio superior</u>	<u>común</u>	<u>Común</u>	<u>común</u>	<u>común</u>	<u>común</u>
<u>bronquitis</u>					<u>común</u>
<u>sinusitis</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>					

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica – Directora técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

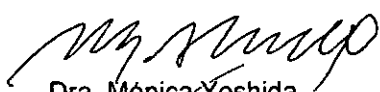


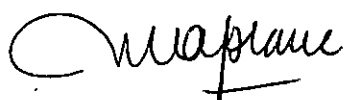
598 4

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<u>anemia</u>		<u>Común</u>			
<u>Trastornos del Sistema Inmunológico</u>					
<u>Hipersensibilidad y reacciones alérgicas<sup>1</sup></u>	<u>desconocida</u>	<u>Desconocida</u>	<u>desconocida</u>	<u>desconocida</u>	<u>desconocida</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>					
<u>hipoglucemia</u>			<u>no común</u>	<u>muy común</u>	<u>común</u>
<u>aumento del apetito</u>			<u>no común</u>		
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>					
<u>hipoestesia</u>	<u>común</u>	<u>Común</u>	<u>común</u>	<u>común</u>	<u>común</u>
<u>jaqueca</u>		<u>Común</u>	<u>no común</u>		
<u>mareos</u>			<u>común</u>		
<u>insomnio</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>	<u>no común</u>
<u>Trastornos de la visión</u>					
<u>alteración visual<sup>2</sup></u>	<u>común</u>	<u>Común</u>	<u>no común</u>		
<u>edema macular<sup>3</sup></u>	<u>desconocida</u>	<u>Desconocida</u>	<u>desconocida</u>	<u>desconocida</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>					
<u>vértigo</u>			<u>desconocida</u>		
<u>Desórdenes cardíacos</u>					
<u>insuficiencia cardíaca<sup>4</sup></u>					<u>común</u>

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica - Directora técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID I000548195 v1.0 Revisión Jun-14

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<i>Neoplasias benignas y malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>					
<i>cáncer de vejiga</i>	<i>no común</i>	<i>no común</i>	<i>no común</i>	<i>no común</i>	<i>no común</i>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
<i>disnea</i>					<i>común</i>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
<i>flatulencia</i>		<i>no común</i>	<i>común</i>		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
<i>sudoración</i>			<i>no común</i>		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
<i>fractura ósea<sup>s</sup></i>	<i>común</i>	<i>Común</i>	<i>común</i>	<i>común</i>	<i>común</i>
<i>artralgia</i>		<i>Común</i>		<i>común</i>	<i>común</i>
<i>dolor de espalda</i>					<i>común</i>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
<i>hematuria</i>		<i>Común</i>			
<i>glucosuria</i>			<i>no común</i>		
<i>proteinuria</i>			<i>no común</i>		
<i>Trastornos del aparato reproductor y la mama</i>					
<i>disfunción eréctil</i>		<i>Común</i>			
<i>Trastornos generales y</i>					

*Mónica Yoshida*  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica – Directora técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

*María Alejandra Blanc*  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.







5984

SOLID I000548195 v1.0 Revisión Jun-14

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<i>alteraciones en el lugar de administración</i>					
<i>edema</i>					<i>muy común</i>
<i>fatiga</i>			<i>no común</i>		
<i>Trastornos del aparato reproductor y la mama</i>					
<i>disfunción eréctil</i>		<i>Común</i>			
<i>Investigaciones</i>					
<i>aumento de peso<sup>6</sup></i>	<i>común</i>	<i>Común</i>	<i>común</i>	<i>común</i>	<i>común</i>
<i>aumento de creatininfosfoquinasa en sangre</i>				<i>común</i>	
<i>Aumento de dehidrogenasa láctica</i>			<i>no común</i>		
<i>Aumento de alanina aminotransferasa<sup>7</sup></i>	<i>desconocida</i>	<i>Desconocida</i>	<i>desconocida</i>	<i>desconocida</i>	<i>desconocida</i>

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica - Directora técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



SOLID I000548195 v1.0 Revisión Jun-14

5984

## PROYECTO DE PROSPECTO

<sup>1</sup> *En reportes de post-comercialización se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con pioglitazona. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y urticaria.*

<sup>2</sup> *Se han reportado alteraciones visuales principalmente al comienzo del tratamiento y está relacionado con cambios en la glucosa sanguínea debidos a la alteración temporaria en la turgencia y el índice de refracción de los lentes tal como se observó en otros tratamientos hipoglucémicos.*


<sup>3</sup> *Se reportó edema en 6 a 9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante un año en estudios clínicos controlados. Las tasas de edema para los grupos de comparación (sulfonilurea, metformina) fueron 2 a 5%. Los reportes de edema fueron generalmente leves a moderados y en general no requirieron la discontinuación del tratamiento.*

<sup>4</sup> *En estudios clínicos controlados la incidencia de reportes de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con pioglitazona fue el mismo que con los grupos de tratamiento con placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en terapia de combinación con insulina. En un estudio de resultados de pacientes con enfermedad macrovascular preexistente importante, la incidencia de insuficiencia cardíaca grave fue 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo, cuando se adicionaba a un tratamiento que incluía insulina. Raramente se ha reportado la aparición de insuficiencia cardíaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca.*

<sup>5</sup> *Se realizó un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de estudios clínicos doble ciego, controlados con comparador, randomizados, con más de 8.100 pacientes en grupos tratados con pioglitazona y 7.400 en grupos tratados con el comparador con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en mujeres que recibieron pioglitazona (2,6%) frente al comparador (1,7%). No se observó ningún aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).*

<sup>6</sup> *En estudios controlados con comparador activo, el aumento medio de peso con pioglitazona administrada en monoterapia, fue de 2-3 kg durante un período superior a un año. Esto es similar a lo que se ha observado en el grupo comparador activo tratado con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un período superior a un año de 1,5 kg y añadida a sulfonilurea de 2,8 kg. En grupos comparados, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 kg y en la adición de metformina a sulfonilurea dio lugar a una pérdida media de peso de 1,0 kg.*

<sup>7</sup> *En estudios clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT mayores a tres veces el límite superior de lo normal fue igual al placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador a metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona. Han*

  
Dra. Mónica-Yoshida  
Farmacéutica - Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14

## PROYECTO DE PROSPECTO

*ocurrido casos raros de enzimas hepáticas elevadas e insuficiencia hepatocelular en la experiencia post-comercialización. Aunque en muy raros casos se han reportado desenlaces fatales, no se ha establecido la relación causal.*

### Datos de Seguridad Pre-clínica

#### Seguridad Farmacológica

*Se realizó una batería de estudios de seguridad farmacológica con pioglitazona buscando efectos adversos potenciales sobre el sistema cardiovascular, respiratorio, sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo y función gastrointestinal. No se observaron hallazgos de importancia.*

#### Mutagenicidad, Carcinogenicidad

*La pioglitazona estuvo libre de potencial genotóxico en una amplia batería de ensayos de genotoxicidad in vivo e in vitro.*

### INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Ante síntomas urinarios (sangre en orina, dolor al orinar, urgencia miccional), CONSULTE A SU MEDICO.

### SOBREDOSIS

*La dosis máxima reportada utilizada fue en un estudio clínico controlado, en el cual un paciente hombre ingirió 120 mg por día durante 4 días, luego 180 mg por día durante siete días. El paciente no mostró ningún síntoma clínico durante este período. Se puede producir hipoglucemia cuando la pioglitazona es administrada en combinación con sulfonilureas o insulina.*

En caso de sobredosis, se deberá iniciar un tratamiento de soporte adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente

### PRESENTACION

Actos se presenta en comprimidos de 15 mg, 30 mg y 45 mg de la siguiente manera:

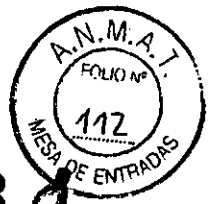
- ✓ Comprimidos de 15 mg: Frascos de 15 y 30 comprimidos.
- ✓ Comprimidos de 30 mg: Frascos de 15 y 30 comprimidos.

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



5984

SOLID 1000548195 v1.0 Revisión Jun-14



## PROYECTO DE PROSPECTO

- ✓ Comprimidos de 45 mg: Frascos de 15 y 30 comprimidos.

### CONSERVACION

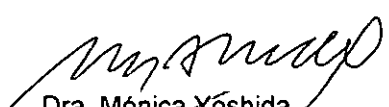
Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30°C. Mantener el envase herméticamente cerrado y proteger de la humedad.

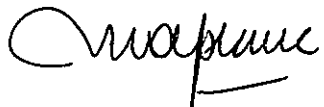
### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.832

Elaborado por Takeda Pharmaceutical Company Ltd., 17-85 Jusohonmachi 2-Chôme, Yodogawa-Ku-Osaka, Japón - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 12, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida Farmacéutica

*Fecha de última revisión: Mayo 2014.*

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**