



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7952**

BUENOS AIRES, 27 NOV 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015340-13-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TAKEDA PHARMA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

7952

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.


Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

 Por ello;



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

7952

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NESINA PIO y nombre/s genérico/s ALOGLIPTINA + PIOGLITAZONA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por TAKEDA PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7952

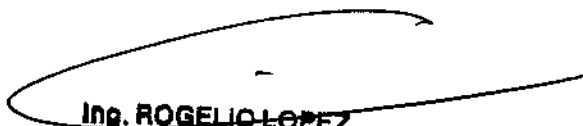
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-015340-13-6

DISPOSICIÓN Nº: 7952


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

X



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7952

Nombre comercial: NESINA PIO

Nombre/s genérico/s: ALOGLIPTINA + PIOGLITAZONA.

País de origen de elaboración: JAPÓN.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: JAPÓN.

Nombre ó razón social del establecimiento acondicionador secundario: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, PLANTA OSAKA, OSAKA, JAPÓN.

Domicilio del establecimiento elaborador y acondicionador primario: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHONE, YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPÓN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV CIRCUNVALACIÓN Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA PIO.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLÍNICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y PIOGLITAZONA. LIMITACIONES DE USO: NO DEBE UTILIZARSE PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1 NI DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA, YA QUE NO SERA EFICAZ EN ESOS ENTORNOS. UTILIZAR CON PRECAUCION EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA.

Concentración/es: 15 mg DE PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO), 25 mg DE ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 15 mg, ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO) 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.72 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.9 mg, CROSCARMELOSA SODICA 18.06 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 143.49 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.1 mg, MANITOL 41.5 mg, MACROGOL 8000 0.15 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA DE IMPRESIÓN GRIS F1 C.S.P. IMPRESIÓN.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Y 90
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56,
60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 48 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C
PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA PIO.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN
MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO
PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLÍNICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO
EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y PIOGLITAZONA. LIMITACIONES DE USO:
NO DEBE UTILIZARSE PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1 NI DE LA
CETOACIDOSIS DIABETICA, YA QUE NO SERA EFICAZ EN ESOS ENTORNOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

UTILIZAR CON PRECAUCION EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA.

Concentración/es: 30 mg DE PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO), 25 mg DE ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 30 mg, ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO) 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.72 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.9 mg, CROSCARMELOSA SODICA 18.06 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 126.96 mg, OXIDO ROJO DE HIERRO E172 0.03 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.07 mg, MANITOL 41.5 mg, MACROGOL 8000 0.15 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA DE IMPRESIÓN GRIS F1 C.S.P. IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 48 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

7952

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7952


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7952



PROYECTO DE PROSPECTO

NESINA PIO®

ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA 25 mg/15 mg

ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA 25 mg/30 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Japonesa

Procedencia Estados Unidos

FÓRMULA 25 mg/15 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 34 mg (25 mg)

Pioglitazona HCl (como base libre) – 16,53 mg (15 mg)

Manitol 41,5 mg; celulosa microcristalina 15 mg; hidroxipropilcelulosa 9,7 mg; croscarmelosa sódica 18,06 mg; estearato de magnesio 1,72 mg; lactosa monohidrato 143,49 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; talco 1,2 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,1 mg; Macrogol 8000 0,15 mg; tinta de impresión gris F1 c.s.p. impresión.

FÓRMULA 25 mg/30 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 34 mg (25 mg)

Pioglitazona HCl (como base libre) – 33,06 mg (30 mg)

Manitol 41,5 mg; celulosa microcristalina 15 mg; hidroxipropilcelulosa 9,7 mg; croscarmelosa sódica 18,06 mg; estearato de magnesio 1,72 mg; lactosa monohidrato 126,96 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; talco 1,2 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,07 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,03 mg; macrogol 8000 0,15 mg; tinta de impresión gris F1 c.s.p. impresión.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante. NESINA PIO combina dos agentes antihiper glucemiantes con distintos mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: alogliptina, un inhibidor selectivo de la DPP-4, y pioglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidinedionas.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Monoterapia y terapia de combinación

NESINA PIO es un medicamento indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 en entornos clínicos múltiples cuando sea adecuado el tratamiento con alogliptina y pioglitazona [ver Estudios clínicos].

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Annaricello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

7952

Limitaciones de uso

NESINA PIO no debe utilizarse para el tratamiento de la diabetes tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no será eficaz en esos entornos.

Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática [ver Advertencias y precauciones].

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción

NESINA PIO combina dos agentes antihiper glucemiantes con distintos mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: alogliptina, un inhibidor selectivo de la DPP-4, y pioglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidinedionas.

Alogliptina

El aumento de las concentraciones de las hormonas incretinas tales como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, *Glucagon Like Peptide*) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP, *Glucose dependent Insulinotropic Peptide*). Estas hormonas estimulan la producción de insulina por las células pancreáticas, pero son inactivadas en cuestión de minutos por la enzima dipeptidil-peptidasa 4. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, y la gluconeogénesis hepática. En los pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones de GLP-1 se reducen pero la respuesta de la insulina al GLP-1 se mantiene. La alogliptina es un inhibidor de la DPP-4 que ralentiza la inactivación de las hormonas incretinas, aumentando así sus concentraciones en el torrente sanguíneo y reduciendo las concentraciones de glucosa en ayunas y después de las comidas. *In vitro* la alogliptina se une selectivamente a e inhibe la DPP-4 pero no la DPP-8 o DPP-9 a concentraciones similares a las que se obtienen en la clínica.

Pioglitazona

Según los resultados de estudios farmacológicos, la pioglitazona mejora la sensibilidad de la insulina en los tejidos musculares y adiposos y a la vez inhibe la glucogénesis hepática. A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no es un secretagogo de insulina. La pioglitazona es un agonista potente y altamente selectivo para el receptor-gamma proliferador activado de peroxisoma (PPAR γ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de insulina, como el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ modula la transcripción de una cantidad de genes de respuesta a la insulina involucrados en el control de la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

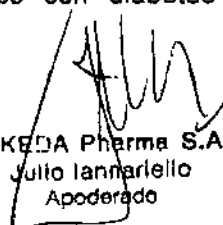
En modelos animales de diabetes, la pioglitazona reduce la hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia característica de estados insulino-resistentes como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por la pioglitazona causan un aumento en la respuesta de tejidos insulino-dependientes y son observados en numerosos modelos animales de resistencia a la insulina.

Como la pioglitazona mejora los efectos de la insulina circulante (disminuyendo la resistencia a la insulina), esto no disminuye la glucosa en sangre en modelos animales que carecen de insulina endógena.

FARMACODINAMIA

Alogliptina y pioglitazona

En un estudio controlado con activo, aleatorizado y de 26 semanas de duración, se administró a pacientes con diabetes tipo 2 alogliptina 25 mg coadministrada con


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



pioglitazona 30 mg, alogliptina 12,5 mg coadministrada con pioglitazona 30 mg, alogliptina 25 mg sola o pioglitazona 30 mg sola. Los pacientes del grupo de la alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg alcanzaron una disminución del 26,2% en los niveles de triglicéridos desde el valor de referencia de 214,2 mg/dL en comparación con una reducción del 11,5% para la alogliptina sola y una reducción del 21,8% para la pioglitazona sola. Además, se observó un aumento del 14,4% en los niveles del colesterol HDL desde el valor de referencia de 43,2 mg/dL para la alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg en comparación con un aumento del 1,9% para la alogliptina sola y del 13,2% para la pioglitazona sola. Los cambios en las mediciones del colesterol LDL y el colesterol total fueron similares entre la alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg versus la alogliptina sola y la pioglitazona sola. Se observó un patrón similar de los efectos de los lípidos en un estudio factorial controlado con placebo de 26 semanas de duración

Alogliptina

La administración de una dosis única de alogliptina a sujetos sanos causó una inhibición máxima de la DPP-4 dentro de las dos a tres horas posteriores a la dosis. La inhibición máxima de la de DPP-4 superó el 93% a dosis de 12,5 mg a 800 mg. La inhibición de la DPP-4 siguió por sobre el 80% a las 24 horas para dosis de 25 mg o superiores. La exposición máxima y total en 24 horas a la GLP-1 activa fue de tres a cuatro veces mayor con alogliptina (a dosis de 25 a 200 mg) que el placebo. En un estudio controlado con placebo y doble ciego de 16 semanas de duración, se administraron 25 mg de alogliptina, lo que permitió disminuir el glucagón postprandial y a la aumentar los niveles postprandiales de la GLP-1 activa en comparación con el placebo durante ocho horas luego de una comida estandarizada. No se ha establecido con claridad si estos hallazgos se vinculan con cambios en el control glucémico global en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. En este estudio, la administración de alogliptina 25 mg exhibió disminuciones en la glucosa postprandial en dos horas en comparación con el placebo (-30 mg/dL versus 17,3 mg/dL, respectivamente).

La administración de dosis múltiples de alogliptina a pacientes con diabetes tipo 2 también dio como resultado una inhibición máxima de la DPP-4 en una a dos horas y superó el 93% en todas las dosis (25 mg, 100 mg y 400 mg) luego de una dosis única y después de 14 días de una dosis diaria única. A estas dosis de alogliptina, la inhibición de la DPP-4 siguió por encima del 81% 24 horas después del periodo de 14 días de la dosificación

Pioglitazona

En estudios clínicos realizados, se ha demostrado que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes insulino-resistentes. La pioglitazona aumenta la respuesta celular a la insulina, aumenta la disposición de glucosa insulino-dependiente, aumenta la sensibilidad hepática a la insulina y mejora la sensibilidad hepática a la insulina. En pacientes con diabetes tipo 2, la disminución de la resistencia a la insulina producida por la pioglitazona da como resultado menores concentraciones de glucosa en sangre, niveles de insulina en plasma menores y valores de A1c menores. En estudios clínicos controlados, la pioglitazona en combinación con sulfonilurea, metformina o insulina tuvo un efecto aditivo en el control glucémico [ver Estudios clínicos].

Los pacientes con anomalías de lípidos fueron incluidos en estudios clínicos con pioglitazona. En total, los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron una disminución de triglicéridos, aumentos del colesterol HDL y ningún cambio uniforme en el colesterol LDL y el colesterol total.

No hay evidencia concluyente de beneficio macrovascular con pioglitazona ni con ninguna otra medicación antidiabética [ver Advertencias y precauciones] y Reacciones adversas].

En un estudio con rango de dosis controlado con placebo de 26 semanas de duración, los niveles medios de triglicéridos disminuyeron en los grupos de dosis de 15 mg, 30 mg y 45 mg de pioglitazona comparado con el aumento en el grupo del placebo. Los niveles del

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Ianharillo
Apodado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

colesterol HDL medios aumentaron en una extensión mayor en los pacientes tratados con pioglitazona que en los pacientes tratados con placebo. No hubo una diferencia uniforme para el colesterol LDL y el colesterol total en pacientes tratados con pioglitazona en comparación con el placebo (Cuadro 1).

Cuadro 1: Lípidos en un estudio controlado por placebo de 26 semanas				
	Placebo	Pioglitazona 15 mg una vez al día	Pioglitazona 30 mg una vez al día	Pioglitazona 45 mg . una vez al día
Triglicéridos (mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
Valor de referencia (medio)	263	284	261	260
Porcentaje de variación del valor de referencia (media ajustada*)	4,8%	-9% [†]	-9,6% [†]	-9,3% [†]
Colesterol HDL (mg/dL)	N=79	N=79	N=83	N=77
Valor de referencia (medio)	42	40	41	41
Porcentaje de variación del valor de referencia (media ajustada*)	8,1%	14,1% [†]	12,2%	19,1% [†]
Colesterol LDL (mg/dL)	N=65	N=63	N=74	N=62
Valor de referencia (medio)	139	132	136	127
Porcentaje de variación del valor de referencia (media ajustada*)	4,8%	7,2%	5,2%	6%
Colesterol total (mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
Valor de referencia (medio)	225	220	223	214
Porcentaje de variación del valor de referencia (media ajustada*)	4,4%	4,6%	3,3%	6,4%

*Ajustado para el valor de referencia, centro conjunto y centro conjunto por interacción del tratamiento

[†]p<0,05 versus placebo

En los otros dos estudios de monoterapia (24 y 16 semanas) y en estudios de terapia combinada con sulfonilurea (24 y 16 semanas) y metformina (24 y 16 semanas) los resultados fueron generalmente coherentes con la información anterior.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad

Alogliptina y pioglitazona

En estudios de bioequivalencia de NESINA PIO, el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}) tanto de la alogliptina como de la pioglitazona luego de una dosis única del comprimido de combinación (12,5 mg/15 mg o 25 mg/45 mg) fueron bioequivalentes a la alogliptina (12,5 mg o 25 mg) administrada concomitantemente con

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

pioglitazona (15 mg o 45 mg respectivamente) comprimidos en ayunas en sujetos sanos. La administración de NESINA PIO (25 mg o 45mg) con alimentos no produjo cambios significativos en la exposición total de la alogliptina y la pioglitazona. Por lo tanto, NESINA PIO puede administrarse con o sin alimentos.

Alogliptina

La biodisponibilidad absoluta de la alogliptina de aproximadamente 100%. Su administración con comidas con un alto contenido de grasa no ocasiona ningún cambio significativo en su biodisponibilidad y, por tanto, se puede administrar con o sin alimentos.

Pioglitazona

Después de la administración oral de clorhidrato de pioglitazona, las concentraciones pico de pioglitazona se observan dentro de las 2 horas. Los alimentos retardan ligeramente el tiempo de concentración sérica pico (T_{máx}) de 3 a 4 horas, pero no altera el grado de absorción (ABC).

Distribución

Alogliptina

Después de la infusión intravenosa de 12,5 mg de alogliptina a sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal era 417 L, lo que indica que el fármaco está bien distribuido en los tejidos. La alogliptina se une en un 20% a las proteínas plasmáticas.

Pioglitazona

El volumen de distribución medio (V_d/F) aparente de pioglitazona después de la administración de dosis única es 0,63 ± 0,41 (media ± SD) L/kg de peso corporal. La pioglitazona es extensamente unida a la proteína (>99%) en suero humano, principalmente en albúmina sérica. La pioglitazona también se une a otras proteínas séricas, pero con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M-IV son también extensamente unidos (>98%) a la albúmina sérica.

Metabolismo

Alogliptina

La alogliptina no experimenta un extenso metabolismo y entre 60% y el 71% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Se han detectado dos metabolitos menores después de la administración de una dosis oral de [14C] alogliptina, el N-desmetilado, M-I (<1% del compuesto de origen), y el N-acetilado, M-II (<6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo y es un inhibidor de la DPP-4 similar a la molécula de partida; el M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria frente a la DPP-4 u otras enzimas relacionadas con las DPP. Se ha comprobado in vitro que las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de la alogliptina.

La alogliptina existe predominantemente como el (R)-enantiómero (> 99%) y no experimenta ninguna conversión quiral in vivo para el (S)-enantiómero. El (S)-enantiómero no es detectable a la dosis de 25 mg.

Pioglitazona

La Pioglitazona es extensamente metabolizada por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente a glucorónido o conjugados de sulfato. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxi derivados de pioglitazona) y M-III (keto derivados de pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2. En adición a la pioglitazona, M-III y M-IV son las principales especies relacionadas con la droga encontradas en suero humano después de la terapia múltiple. A estado constante, en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, la pioglitazona compromete aproximadamente 30% a 50% de las concentraciones séricas pico totales y 20% a 25% del ABC (área bajo la curva) total.

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



Las concentraciones séricas máximas (C_{máx}), la ABC y la concentración sérica mínima (C_{mín}) para la pioglitazona y M-III y M-IV, aumentaron proporcionalmente con la administración de dosis de 15 mg y 30 mg diarios.

A partir de datos *in vitro*, se ha demostrado que existen múltiples isoformas CYP que participan en el metabolismo de la pioglitazona. Las mayores isoformas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo de la pioglitazona son CYP2C8 y CYP3A4 con contribuciones de una variedad de otras isoformas, incluyendo el principalmente extrahepático CYP1A1.

Se han realizado estudios *in vivo* de pioglitazona en combinación con gemfibrozil, un potente inhibidor de la CYP2C8, que demostraron que la pioglitazona es un sustrato de la CYP2C8 [ver Posología y Administración e Interacciones]. El cociente 6 β -hidroxicortisol/cortisol urinario medido en pacientes tratados con pioglitazona demostró que la pioglitazona no es un fuerte inducidor enzimático de la CYP3A4.

Excreción y eliminación

Alogliptina

La ruta primaria de eliminación de la radiactividad de la alogliptina marcada con [14-C] es a través de la excreción renal (76%) recuperándose un 13% en las heces, alcanzando una recuperación total del 89% de la dosis radioactiva administrada. El aclaramiento renal de la alogliptina (9.6 L / h) indica alguna secreción tubular renal activa. El aclaramiento sistémico es de 14.0 L/h.

Pioglitazona

Después de la administración oral, aproximadamente del 15% a 30% de la dosis de pioglitazona es recuperada en la orina. La eliminación renal de pioglitazona es insignificante y la droga es excretada sobre todo como metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayor parte de la dosis oral es excretada en la bilis sin cambio o como metabolitos y eliminada en las heces.

La vida media sérica de pioglitazona y sus metabolitos (M-III y M-IV) varía de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene una depuración aparente, CL/F, calculada en 5 a 7 L/h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Alogliptina

Se llevó a cabo un estudio abierto de dosis única para evaluar la farmacocinética de la alogliptina 50 mg en pacientes con insuficiencia renal crónica en comparación con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de la creatinina ≥ 60 a < 90 mL/min), se observó un aumento aproximado de 1,2 veces en el ABC plasmático de la alogliptina. Dado que no se considera que los aumentos de esta magnitud sean clínicamente relevantes, no se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de la creatinina ≥ 30 a < 60 mL/min), se observó un aumento aproximado de 2 veces en el ABC plasmático de la alogliptina. Para mantener exposiciones sistémicas similares de NESINA PIO a aquellas de la función renal normal, la dosis recomendada de NESINA PIO es de 12,5 mg/15 mg, 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina ≥ 15 a < 30 mL/min) y enfermedad renal terminal (depuración de la creatinina < 15 mL/min o requerimiento de diálisis), se observaron, respectivamente, aumentos de tres a cuatro veces del ABC

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTEP
DIRECTORA TÉCNICA

plasmático de la alogliptina. Mediante diálisis, se eliminó aproximadamente el 7% del fármaco en una sesión de diálisis de tres horas. No se recomienda NESINA PIO para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. Para estos pacientes, puede considerarse la coadministración de pioglitazona y alogliptina 6.25 mg una vez al día en función de los requerimientos particulares de cada caso Pioglitazona La eliminación sérica promedio de pioglitazona, M-III y M-IV se mantuvo invariable en pacientes con deterioro renal moderado (depuración de creatinina 30 a 60 mL/min) a grave (depuración de creatinina <30 mL/min) cuando se comparó con sujetos normales. Así, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Alogliptina

La exposición total a la alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior y la exposición máxima fue aproximadamente un 8% inferior en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Grado B) en comparación con sujetos sanos. No se considera que la magnitud de estas reducciones sea clínicamente significativa. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Grado C). Debe ejercerse sumo cuidado al administrar NESINA PIO a pacientes con enfermedad hepática [ver Uso en poblaciones específicas y Advertencias y precauciones].

Pioglitazona

En comparación con controles normales, los sujetos con función hepática alterada (Child Pugh Grado B/C) tienen una reducción aproximada de 45% en las concentraciones máximas medias de pioglitazona y de pioglitazona total pero sin cambios en los valores medios del ABC. Así, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha informado luego de la comercialización del fármaco que se han producido casos de insuficiencia hepática con la pioglitazona y en general se excluye de los ensayos clínicos a los pacientes cuyo valor de ALT en suero es >2,5 veces superior al límite máximo del rango de referencia. Debe ejercerse cuidado al administrar NESINA PIO a pacientes con enfermedad hepática [ver Advertencias y precauciones].

Género

Alogliptina

No es necesario ajustar la dosis en función del género, que no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

Pioglitazona

Los valores medios de $C_{máx}$ y ABC aumentaron del 20% al 60% en mujeres. En estudios clínicos controlados, las disminuciones de la hemoglobina A1c a partir del valor de referencia fueron generalmente mayores en las mujeres que en los hombres (diferencia media promedio en A1c de 0,5%). Debido a que el tratamiento se debe personalizar para cada paciente a los efectos de alcanzar el control glucémico, no se recomienda ajustar la dosis en base al sexo solamente.

Uso geriátrico

Alogliptina

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

Pioglitazona

En sujetos mayores sanos, las concentraciones séricas máximas de pioglitazona y la pioglitazona total no son significativamente diferentes, si bien los valores ABC son aproximadamente un 21% superiores a los alcanzados por sujetos más jóvenes. La vida

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



media terminal promedio de la pioglitazona fue, asimismo, más larga en los sujetos mayores (unas 10 horas) en comparación con los sujetos más jóvenes (unas siete horas). Estos cambios no fueron de una magnitud tal que los haga clínicamente relevantes.

Uso pediátrico

Alogliptina

No se han llevado a cabo estudios en los que se caracterice la farmacocinética de la alogliptina.

Pioglitazona

La seguridad y eficacia de la pioglitazona en pacientes pediátricos no se ha establecido; por lo tanto, no se recomienda el uso de pioglitazona en pacientes pediátricos [ver Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Raza y etnicidad

Alogliptina

No es necesario ajustar la dosis en función de raza. La raza (blanca, negra y asiática) no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

Pioglitazona

No se dispone de datos farmacocinéticos entre distintos grupos étnicos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones para todos los pacientes

NESINA PIO debe tomarse una vez al día con o sin algún alimento. No deben partirse los comprimidos de NESINA PIO antes de tragarlos.

La dosis de inicio recomendada para NESINA PIO (alogliptina y pioglitazona) es la siguiente:

- para pacientes con control inadecuado de dieta y ejercicio: 25 mg/15 mg o 25 mg/30 mg
- para pacientes con control inadecuado bajo monoterapia de metformina: 25 mg/15 mg o 25 mg/30 mg
- para pacientes en tratamiento con alogliptina que necesiten un mayor control glucémico: 25 mg/15 mg o 25 mg/30 mg
- para pacientes en tratamiento con pioglitazona que necesiten un mayor control glucémico: 25 mg/15 mg, 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg según sea adecuado en función del tratamiento en curso
- para pacientes que dejen de tomar alogliptina coadministrada con pioglitazona, la dosis inicial de NESINA PIO puede respetar la dosis de alogliptina coadministrada con pioglitazona que se venía tomando
- para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (Clase I o II de la NYHA): 25 mg/15 mg.


La dosis de NESINA PIO puede ajustarse a un máximo de 25 mg/45 mg una vez al día en función de la respuesta glucémica determinada según la hemoglobina A1c (A1c).

Luego de iniciar el tratamiento con NESINA PIO y después de todo aumento de la dosis, controle al paciente cuidadosamente para detectar reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, ya que ello ha sido observado con la pioglitazona (como aumento del peso, edema y signos y señales de insuficiencia cardíaca) [ver la Advertencia inicial y las Advertencias y precauciones].

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de NESINA PIO en pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de la creatinina de [CrCl] ≥ 60 mL/min).

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl ≥ 30 a < 60 mL/min), la dosis de NESINA PIO es 12,5 mg/15 mg, 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg una vez al día.


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



No se recomienda administrar NESINA PIO a pacientes con insuficiencia renal grave o terminal [ver Farmacología clínica]. Para estos pacientes, puede considerarse la Coadministración de pioglitazona y alogliptina 6,25 mg una vez al día en función de los requisitos particulares de cada paciente.

Dado que debe ajustarse la dosis de acuerdo con la función renal, se recomienda realizar la evaluación de la misma antes de iniciar el tratamiento con NESINA PIO y realizar controles periódicos desde entonces.

Coadministración con inhibidores potentes de la CYP2C8

La coadministración de pioglitazona y gemfibrozil, un potente inhibidor de la CYP2C8, aumenta unas tres veces la exposición de la pioglitazona. Por ende, la dosis máxima recomendada de NESINA PIO es 25 mg/15 mg por día cuando se utilice en combinación con gemfibrozil u otro potente inhibidor de la CYP2C8 [ver Interacciones y Farmacología clínica]

CONTRAINDICACIONES

NESINA PIO está contraindicado en pacientes con:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a la alogliptina o la pioglitazona, o a los componentes de NESINA PIO, como anafilaxis, angioedema o reacciones adversas cutáneas graves.

No administrar a pacientes con cardiopatías Clase III o IV según la clasificación de la NYHA.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pioglitazona

La pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar retención de fluidos cuando se usa sola o en combinación con otros agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina. La retención de fluidos puede producir o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Debe controlarse al paciente cuidadosamente para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca, debe tratarse de acuerdo con las medidas convencionales de atención, y deberá considerarse la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de NESINA PIO [ver la Advertencia inicial, las Contraindicaciones y las Reacciones adversas].

Pancreatitis

En la experiencia post-comercialización, han sido notificadas reacciones adversas de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban alogliptina. Una vez iniciado el tratamiento con NESINA PIO, debe observarse cuidadosamente a los pacientes a fin de detectar todo signo o síntoma de pancreatitis. Si se sospecha la existencia de una pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de alogliptina e iniciarse un tratamiento de manejo adecuado de la enfermedad. Se desconoce si los pacientes con historia clínica de pancreatitis presentan un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis si utilizan NESINA PIO.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con alogliptina en informes post-comercialización. Entre estas reacciones están las siguientes: anafilaxis, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens- Johnson. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con NESINA PIO, valore las posibles causas del acontecimiento e instaure un tratamiento alternativo para la diabetes [ver Reacciones adversas]. Debe

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA BUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



guardarse precaución en pacientes con antecedentes de angioedema ante la administración de otros inhibidores de la DPP-4, ya que se desconoce si tales pacientes estarían predispuestos a desarrollar angioedema con NESINA PIO.

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes tratados con alogliptina en informes post-comercialización, si bien tales informes no incluyen información suficiente para establecer la causa probable [ver Reacciones adversas]. En estudios controlados aleatorizados, se han observado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) de más de tres veces por sobre el límite superior de la normalidad (LSN) en el 1,3% en los pacientes tratados con alogliptina y en el 1,5% de todos los pacientes tratados con un medicamento comparable.

Los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener un hígado graso o enfermedad cardíaca con insuficiencia cardíaca congestiva episódica, que pueden causar anomalías de las pruebas hepáticas, así como presentar otras patologías hepáticas, muchas de las cuales pueden tratarse o controlarse. Por lo tanto, se recomienda la determinación de los parámetros hepáticos y la evaluación del paciente antes de iniciar el tratamiento con NESINA PIO. En pacientes con pruebas hepáticas de resultados anormales, el tratamiento con NESINA PIO debe iniciarse con suma precaución.

Deben realizarse pruebas de la función hepática lo antes posible en pacientes que refieren síntomas que pueden indicar daño hepático, incluyendo la fatiga, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia. En este contexto clínico, si se determina que el paciente presenta elevaciones enzimáticas clínicamente relevantes y si las pruebas hepáticas anormales continúan o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento con NESINA PIO e investigarse la causa probable. No debe reiniciarse la administración de NESINA PIO en estos pacientes sin contar con otra explicación para tales resultados anormales.

Edema

Pioglitazona

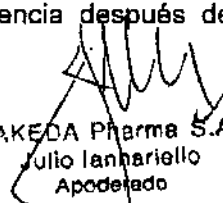
En estudios clínicos controlados, se notificó la presencia de edema con más frecuencia en pacientes tratados con pioglitazona que en los tratados con un placebo y varía según la dosis [ver Reacciones adversas]. Después de la comercialización del fármaco, se han notificado casos de inicio de edema o su empeoramiento.

NESINA PIO debe usarse con precaución en pacientes con edema. Como las tiazolidinedionas, incluida la pioglitazona, pueden causar la retención de líquidos, lo cual puede exacerbar o causar insuficiencia cardíaca congestiva, NESINA PIO debe usarse con sumo cuidado en pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Debe controlarse a los pacientes tratados con NESINA PIO para detectar todo signo o síntoma de insuficiencia cardíaca congestiva [ver Advertencia inicial, Advertencias y precauciones e Información orientativa para el paciente].

Fracturas

Pioglitazona

En un estudio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), 5238 pacientes con diabetes tipo 2 y antecedente de enfermedad macrovascular se asignaron aleatoriamente a una dosis de pioglitazona (N=2605), ajustada a 45 mg diarios o a un placebo (N=2633) además de a un régimen estándar de atención médica. Durante un seguimiento promedio de 34,5 meses, la incidencia de fractura ósea en mujeres fue del 5,1% (44/870) para la pioglitazona versus un 2,5% (23/905) para el placebo. Se observó esta diferencia después del primer año de tratamiento, la cual


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Ianharello
Apodado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



permaneció durante el transcurso del estudio. La mayoría de las fracturas observadas en las pacientes no eran fracturas vertebrales, sino que se trató de fracturas de las extremidades inferiores y las extremidades superiores distales. No se observaron incrementos en las tasas de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al placebo (2,1%). Debe considerarse el riesgo de fractura en la atención de los pacientes, especialmente en pacientes femeninas, tratadas con pioglitazona, y debe prestarse especial cuidado a fin de evaluar y mantener la salud ósea de acuerdo con los actuales parámetros de atención médica.

Tumores de vejiga urinaria

Pioglitazona

Se observaron tumores en la vejiga urinaria de ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de dos años. En dos estudios conducidos a 3 años en el cual pioglitazona se comparó con placebo o gliburida, se reportaron 16/3656 (0.44%) cánceres de vejiga en los pacientes que tomaban pioglitazona. Después de excluir a los pacientes con una menor exposición a la droga de estudio menor a un año al momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis (0.16%) casos en pioglitazona y dos (0.05%) casos con el placebo.

Según surge de un informe intermedio en el año 5 de un estudio observacional de cohorte a 10 años que actualmente está en marcha, se registró un incremento no significativo en el riesgo para cáncer de vejiga en sujetos expuestos a pioglitazona, comparado con los sujetos no expuestos a pioglitazona (HR 1,2 [95% IC 0,9 – 1,5]). Comparado con los no expuestos, una terapia con pioglitazona de duración mayor a 12 meses, se asoció con un incremento en el riesgo (HR 1,4 [95% IC 0,9 – 2,1]), el cual alcanzó significancia estadística después de más de 24 meses de uso de pioglitazona. (HR 1,4 [95% IC 1,03 – 2,0]). Los resultados provisionales de este estudio sugieren que tomar pioglitazona por más de 12 meses, incrementa el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vejiga en cualquier año dado en un 40%, lo que equivale a un incremento absoluto de 3 casos en 10.000 (aproximadamente de 7 en 10.000 [sin pioglitazona] a aproximadamente 10 en 10.000 [con el fármaco]).

No hay datos suficientes para establecer si la pioglitazona es un promotor de tumores para los tumores de la vejiga urinaria. En consecuencia, la pioglitazona no debe usarse en pacientes con cáncer de vejiga activo y los beneficios del control de la glucemia versus los riesgos desconocidos de recurrencia del cáncer con pioglitazona deben ser considerados en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga.

Uso con medicamentos que son causa conocida de hipoglucemia

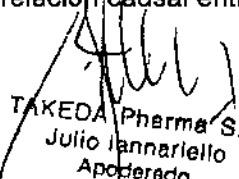
La insulina y los secretagogos de la insulina, tales como las sulfonilureas, son causa conocida de hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesario bajar la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilicen en combinación con NESINA PIO.

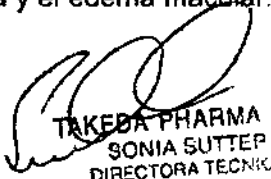
Edema macular

Pioglitazona

Se ha reportado edema macular en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes diabéticos que estaban tomando pioglitazona u otra tiazolidinediona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o agudeza visual reducida, y otros fueron diagnosticados durante un examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes presentaba edema periférico al momento del diagnóstico del edema macular, y algunos mejoraron luego de la interrupción del tratamiento con tiazolidinediona.

Se desconoce si existe o no una relación causal entre la pioglitazona y el edema macular.


 TAKEEDA Pharma S.A.
 Julio Iannariello
 Apoderado


 TAKEEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTEP
 DIRECTORA TECNICA



Los pacientes con diabetes deben tener exámenes regulares de su visión realizados por un oftalmólogo. Además, cualquier paciente diabético que informe cualquier clase de síntoma visual debe ser derivado de inmediato a un oftalmólogo, independiente de las medicaciones subyacentes del paciente o de otros hallazgos físicos [ver Reacciones adversas].

Ovulación

Pioglitazona

La pioglitazona, como cualquier otra tiazolidinediona, puede causar la ovulación en mujeres anovulatorias premenopáusicas. Por lo tanto, estas pacientes pueden estar en mayor riesgo de embarazo si no se emplea un método anticonceptivo adecuado durante la administración de NESINA PIO [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)]. Este efecto no ha sido investigado en ensayos clínicos, y por ende se desconoce la frecuencia de su acaecimiento. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adecuados en todas las mujeres premenopáusicas que sean tratadas con NESINA PIO.

Hallazgos macrovasculares

No se han realizado estudios clínicos que permitan demostrar de modo concluyente la reducción del riesgo macrovascular con la administración de NESINA PIO u otro medicamento antidiabético.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, afectaciones a la fertilidad

Alogliptina y pioglitazona

No se han realizado estudios relativos a la carcinogénesis, mutagénesis o afectaciones a la fertilidad con NESINA PIO. Los siguientes datos se basan en hallazgos de estudios realizados con alogliptina o pioglitazona individualmente.

Alogliptina

En ratas tratadas con dosis orales de 75, 400, y 800 mg/kg/día de alogliptina durante 2 años, no se observaron tumores con las dosis de 75 mg/kg (aproximadamente 32 veces la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg). Con las dosis más altas (aproximadamente 308 veces la máxima dosis clínica recomendada de 25 mg), aumentó una combinación de adenomas del tiroides y carcinomas de células C en las ratas macho, pero no en las hembras. No se observaron tumores en ratones después de la administración de 50, 150 o 300 mg/kg/día de alogliptina durante 2 años (51 veces la máxima dosis clínica recomendada de 25 mg basada en la exposición según ABC).

La alogliptina no es mutagénica ni clastogénica, con y sin activación metabólica, en la prueba de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli* o el ensayo citogenético con células de linfoma de ratón. También es negativa en el estudio *in vivo* de micronúcleos en ratón.

En un estudio de fertilidad en ratas, la alogliptina no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento ni la fertilidad, a dosis de hasta 500 mg/kg/día (172 veces la dosis clínica basada en la exposición plasmática según ABC).

Pioglitazona

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas hembras y machos con dosis orales de hasta 63 mg/kg (aproximadamente 14 veces la dosis oral humana máxima recomendada de 45 mg basada en mg/m²). No se observaron tumores inducidos por droga en ningún órgano excepto en la vejiga urinaria. Se observaron neoplasmas de células transicionales benignos y/o malignos en ratas machos con 4 mg/kg/día y superior (aproximadamente igual a la dosis oral humana máxima recomendada, basada en mg/m²). Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones hembra y macho con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis oral

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



humana máxima recomendada basado en mg/m²). No se observaron tumores inducidos por droga en ningún órgano.

La pioglitazona no fue mutagénica en una batería de estudios de toxicidad genética que incluyó ensayo bacteriano de Ames, ensayo de mutación de genes de avance en células de mamíferos (CHO/HPRT y AS52/XPRT), un ensayo citogenético *in vitro*; ensayo con células CHL, un ensayo de síntesis de ADN no programado y un ensayo *in vivo* de micronúcleos.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad en ratas hembras y machos con dosis de hasta 40 mg/kg diarios de pioglitazona ni antes ni durante el apareamiento y la gestación (aproximadamente nueve veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m²).

Toxicología y/o farmacología en animales

Pioglitazona

Se ha observado agrandamiento del corazón en ratones (100 mg/kg), ratas (4 mg/kg y superior) y perros (3 mg/kg) tratados oralmente con clorhidrato de pioglitazona (aproximadamente 11, 1 y 2 veces la dosis oral humana máxima recomendada para ratones, ratas y perros respectivamente, basado en mg/m²). En un estudio de ratas durante un año, la muerte temprana relacionada con la droga debido a una disfunción cardíaca aparente ocurrió con una dosis oral de 160 mg/kg/día (aproximadamente 35 veces la dosis oral humana máxima recomendada basado en mg/m²). Se observó un agrandamiento del corazón en un estudio de 13 semanas en monos con dosis de 8,9 mg/kg y superior (aproximadamente 4 veces la dosis oral humana máxima recomendada basado en mg/m²), pero no en un estudio de 52 semanas con dosis orales de hasta 32 mg/kg (aproximadamente 13 veces la dosis oral humana máxima recomendada basado en mg/m²).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría C

Alogliptina y pioglitazona

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con NESINA PIO o sus componentes individuales. En función de los datos obtenidos de pruebas con animales, no se prevé que NESINA PIO aumente el riesgo de anomalías del desarrollo. NESINA PIO debe usarse durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Al administrarse a ratas durante la organogénesis el tratamiento combinado de alogliptina y pioglitazona (100 mg/kg alogliptina más 40 mg/kg de pioglitazona), ello aumentó levemente los efectos fetales vinculados con la pioglitazona de retardo en el desarrollo y menor peso fetal, si bien no causó ni mortalidad ni teratogénesis embriofetal.

Alogliptina

La alogliptina administrada a conejas y ratas gestantes durante el período de organogénesis no tuvo efectos teratogénicos en dosis de hasta 200 y 500 mg/kg, o 149 veces y 180 veces, respectivamente, la dosis clínica basada en la exposición al fármaco en plasma (ABC).

La administración de alogliptina en dosis de hasta 250 mg/kg (aproximadamente 95 veces la exposición clínica basada en la ABC) a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación y el día 20 de la lactancia no dañó al embrión en desarrollo ni afectó negativamente el crecimiento y el desarrollo de la cría.

Se observó la transferencia placentaria de la alogliptina al feto luego de la administración

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA BUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



de una dosis oral a ratas gestantes.

Pioglitazona

Los estudios realizados durante la organogénesis en ratas y conejas, utilizando dosis de hasta 17 y 40 veces las dosis terapéuticas máximas humanas recomendadas, respectivamente, no evidenciaron efectos teratogénicos.

Se observó retraso en el parto y embriotoxicidad, con reducción del peso fetal, retraso en el desarrollo e incremento de las pérdidas postimplantación en ratas con dosis a partir de 10 veces las dosis terapéuticas máximas humanas recomendadas (mg/m²). No se observó ni toxicidad funcional ni conductual en ratas. Cuando las ratas preñadas recibieron pioglitazona durante la última etapa de la gestación y la lactancia, se produjo un retraso en el desarrollo posnatal, atribuido a la disminución del peso corporal, en las crías de ratas a dosis maternas orales de aproximadamente dos o más veces las dosis terapéuticas máximas humanas recomendadas. En conejas, se produjo la embriotoxicidad a dosis orales de aproximadamente 40 veces la dosis terapéutica máxima humana recomendada (mg/m²).

Lactancia

No se realizaron estudios en animales con los componentes combinados de NESINA PIO durante la lactancia. En estudios sobre los componentes individuales, tanto la alogliptina como la pioglitazona se secretaron en la leche de ratas. Se desconoce si la alogliptina o la pioglitazona se secretan en la leche humana. Dado que muchos fármacos se secretan en la leche humana, y debido a que NESINA PIO podría causar reacciones adversas de gravedad en la lactancia, debe decidirse interrumpir la lactancia o el tratamiento con NESINA PIO, teniendo en cuenta la importancia de NESINA PIO para la madre.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia de NESINA PIO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Alogliptina y Pioglitazona

De la cantidad total de pacientes (N=1533) en estudios clínicos de seguridad y eficacia tratados con alogliptina y pioglitazona, 248 (16,2%) pacientes tenían de 65 años en adelante y 15 (1%) pacientes, de 75 años en adelante. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes de 65 años en adelante y los más jóvenes, si bien ello no permite descartar la sensibilidad mayor de algunos individuos de edad avanzada.

Alogliptina

De la cantidad total de pacientes (N=8507) en estudios clínicos de seguridad y eficacia tratados con alogliptina, 2064 (24,3%) pacientes tenían de 65 años en adelante y 341 (4%), de 75 años en adelante. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes de 65 años en adelante y los más jóvenes.

Pioglitazona

Un total de 92 pacientes (15,2%) tratados con pioglitazona en los tres ensayos de monoterapia de 16 a 26 semanas doble ciego y controlados con placebo tomados en conjunto tenían ≥ 65 años y dos pacientes (0,3%) tenían ≥ 75 años de edad. En los dos ensayos tomados en su conjunto de tratamiento adicional a una sulfonilurea de 16 a 24 semanas, 201 pacientes (18,7%) tratados con pioglitazona tenían ≥ 65 años y 19 pacientes (1,8%) tenían ≥ 75 años de edad. En los dos ensayos tomados en su conjunto de tratamiento adicional a una metformina de 16 a 24 semanas, 155 pacientes (15,5%) tratados con pioglitazona tenían ≥ 65 años y 19 pacientes (1,9%) tenían ≥ 75 años de edad.

TAKEDA Pharms S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



En los dos ensayos tomados en su conjunto de tratamiento adicional a la insulina de 16 a 24 semanas, 272 pacientes (25,4%) tratados con pioglitazona tenían ≥ 65 años y 22 pacientes (2,1%) tenían ≥ 75 años de edad.

En un estudio PROactive, 1068 pacientes (41%) tratados con pioglitazona tenían ≥ 65 años y 42 (1,6%) tenían ≥ 75 años de edad. En estudios farmacocinéticos con pioglitazona, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No se detectaron diferencias en estas experiencias clínicas en cuanto a la eficacia y la seguridad entre los pacientes mayores (≥ 65 años) y los más jóvenes, si bien tamaños de muestras pequeños para pacientes de ≥ 75 años de edad limitan estas conclusiones [ver Farmacología clínica].

Insuficiencia hepática

Alogliptina

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Grado A y B) en función del cambio mínimo en las exposiciones sistémicas (como la ABC) en comparación con sujetos con función hepática normal en un estudio farmacocinético. No se ha estudiado a la alogliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Grado C). Debe ejercerse suma precaución al administrar alogliptina a pacientes con enfermedad hepática [ver Advertencias y precauciones]

Pioglitazona

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh Grado B y C) en función del cambio mínimo en las exposiciones sistémicas (como la ABC) en comparación con sujetos con función hepática normal en un estudio farmacocinético. Sin embargo, debe usarse con suma precaución en pacientes con enfermedad hepática [ver Advertencias y precauciones]

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La coadministración de alogliptina 25 mg una vez al día con un sustrato de la CYP2C8, pioglitazona 45 mg, una vez al día por 12 días, no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la pioglitazona y sus metabolitos activos. No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas específicas con NESINA PIO, si bien sí se han realizado para sus componentes individuales (alogliptina y pioglitazona).

Alogliptina

La alogliptina se excreta principalmente por la vía renal y el metabolismo relacionado con las enzimas CYP es insignificante. No se observaron interacciones medicamentosas con sustratos o inhibidores de las enzimas CYP ni con fármacos excretados renalmente

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas

In vitro, la alogliptina no es ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, ni un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes.

Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas

Efectos de la alogliptina en la farmacocinética de otros fármacos

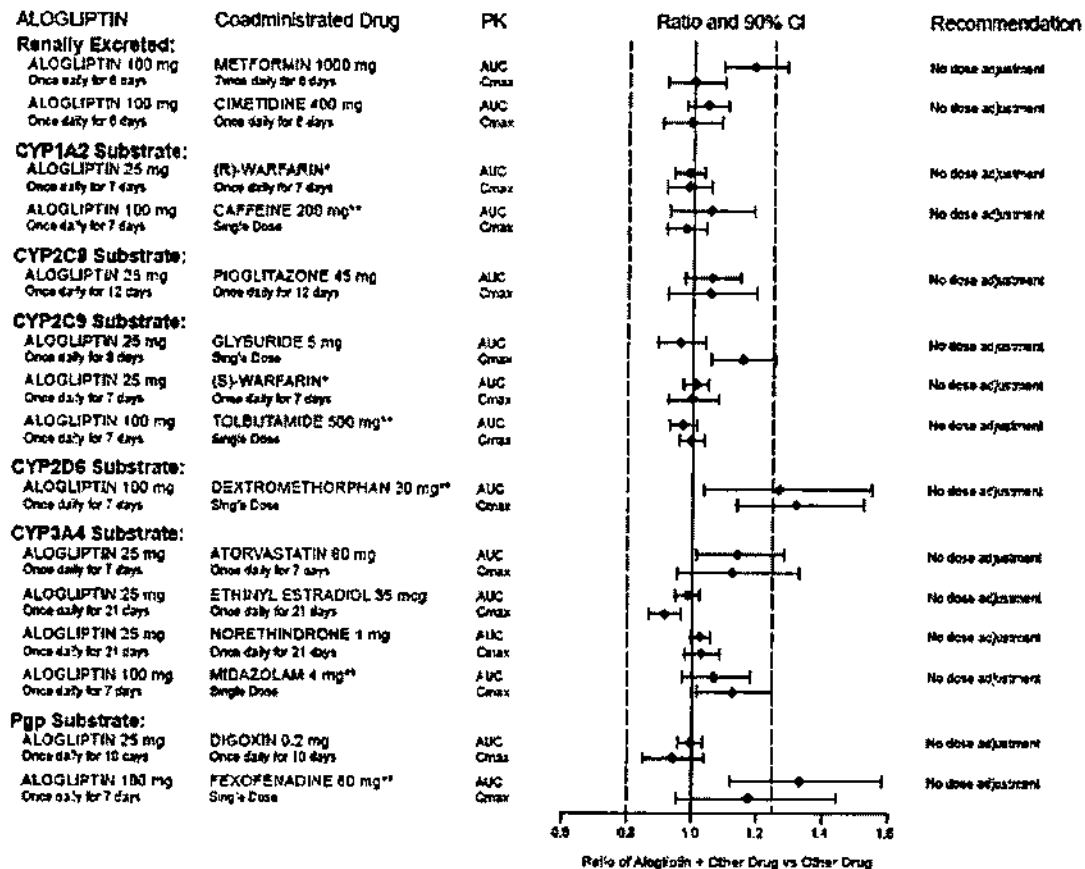
En los estudios clínicos realizados, la alogliptina no aumentó significativamente la exposición sistémica a los siguientes fármacos que son metabolizados por las isoenzimas CYP o que se excretan sin cambios por la orina. (Figura 1). No se recomienda ajustar la dosis de alogliptina en función de los resultados de los estudios de farmacocinética descriptos.

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannarullo
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



FIGURA 1. Efectos de la alogliptina en la exposición farmacocinética a otros fármacos



*Warfarin was given once daily at a stable dose in the range of 1 mg to 10 mg. Alogliptin had no significant effect on the prothrombin time (PT) or International Normalized Ratio (INR).

**Caffeine (1A2 substrate), tolbutamide (2C9 substrate), dextromethorphan (2D6 substrate), midazolam (3A4 substrate) and fexofenadine (P-gp substrate) were administered as a cocktail.

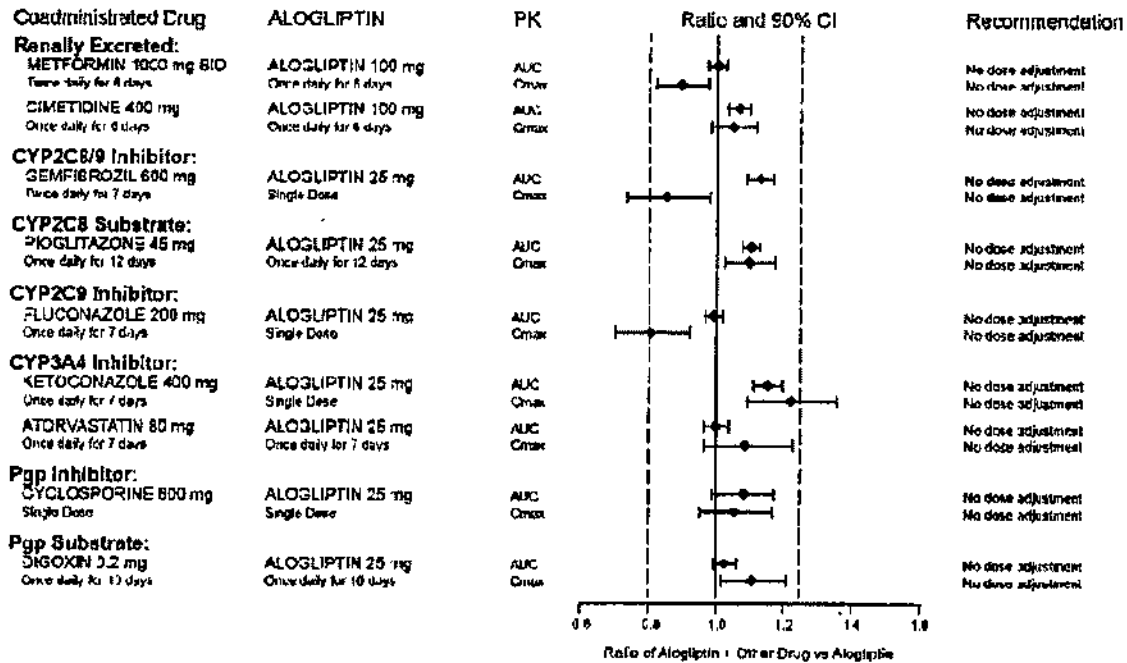
Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la alogliptina

No se registraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la alogliptina cuando la alogliptina se administra concomitantemente con los fármacos que se describen a continuación (Figura 2)

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

FIGURA 2. Efecto de otros fármacos en la exposición farmacocinética de la alogliptina



Pliglitazona

Inhibidores potentes de la CYP2C8

Un inhibidor enzimático de la CYP2C8 (como el gemfibrozil) puede aumentar significativamente la exposición (área bajo la curva del tiempo de concentración [ABC]) y la vida media de la pioglitazona. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada de pioglitazona es de 15 mg si se utiliza en combinación con gemfibrozil u otros inhibidores potentes de la CYP2C8 [ver Posología y administración].

Inductores de la CYP2C8

Un inductor de la CYP2C8 (como la rifampina) puede disminuir significativamente la exposición (ABC) de la pioglitazona. Así, si un inductor de la CYP2C8 se inicia o interrumpe durante el tratamiento con NESINA PIO, podría ser necesario introducir cambios en la terapia antidiabética en función de la respuesta clínica, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 45 mg de pioglitazona.

TAKEDA Pharma S.A.
Julia Iannarjello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Cuadro 2. Efecto de la coadministración de pioglitazona sobre la exposición sistémica de otros fármacos					
Fármaco coadministrado					
Dosis de pioglitazona (mg)*	Nombre y dosis	Variación de la ABC [†]		Variación de la C _{max} [‡]	
45 mg (N=12)	Warfarina [†]				
	Carga diaria y luego dosis de mantenimiento valores basados en PT e INR Valor de Quick = 35 ± 5%	R-Warfarina	↓3%	R-Warfarina	↓2%
		S-Warfarina	↓1%	S-Warfarina	↑1%
45 mg (N=12)	Digoxina				
	0,200 mg dos veces al día (dosis de carga) luego 0,250 mg diarios (dosis de mantenimiento, 7 días)	↑15%		↑17%	
45 mg al día por 21 días (N=35)	Anticonceptivo oral				
	[Ethinilestradiol (EE) 0,035 mg más Noretindrona (NE) 1 mg] por 21 días	EE	↓11%	EE	↓13%
		NE	↑3%	NE	↓7%
45 mg (N=23)	Fexofenadina				
	60 mg dos veces al día por 7 días	↑30%		↑37%	
45 mg (N=14)	Glipizida				
	5 mg diarios por 7 días	↓3%		↓8%	
45 mg diarios por 8 días (N=16)	Metformina				
	1000 mg dosis única en 8 días	↓3%		↓5%	
45 mg (N=21)	Midazolam				
	7.5 mg dosis única el día 15	↓26%		↓26%	
45 mg (N=24)	Ranitidina				
	150 mg dos veces al día por 7 días	↑1%		↓1%	
45 mg diarios por 4 días (N=24)	Nifedipina ER				
	30 mg diarios por 4 días	↓13%		↓17%	
45 mg (N=25)	Atorvastatina Ca				
	80 mg diarios por 7 días	↓14%		↓23%	
45 mg (N=22)	Teofilina				
	400 mg dos veces al día por 7 días	↑2%		↑5%	

*Diariamente por siete días salvo otra indicación

†% cambio (con/sin fármaco coadministrado y sin cambios =0%); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento o la disminución de la exposición, respectivamente

‡La pioglitazona no tuvo efecto significativo sobre el tiempo de protrombina

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Cuadro 3. Efecto de la coadministración de fármacos sobre la exposición sistémica de la pioglitazona			
Fármaco coadministrado y dosis	Pioglitazona		
	Dosis (mg)*	Variación de la ABC [†]	Variación de la C _{max} [†]
Gemfibrozil 600 mg dos veces al día por 2 días (N=12)	30 mg dosis única	↑3.4-veces [‡]	↑6%
Ketoconazol 200 mg dos veces al día por 7 días (N=28)	45 mg	↑34%	↑14%
Rifampina 600 mg diarios por 5 días (N=10)	30 mg dosis única	↓54%	↓5%
Fexofenadina 60 mg dos veces al día por 7 días (N=23)	45 mg	↑1%	0%
Ranitidina 150 mg dos veces al día por 4 días (N=23)	45 mg	↓13%	↓16%
Nifedipina ER 30 mg diarios por 7 días (N = 23)	45 mg	↑5%	↑4%
Atorvastatina Ca 80 mg diarios por 7 días (N=24)	45 mg	↓24%	↓31%
Teofilina 400 mg dos veces al día por 7 días (N=22)	45 mg	↓4%	↓2%

*Diariamente por siete días salvo otra indicación

[†]Índice medio (con/sin fármaco coadministrado y sin cambios =una vez) cambio (con/sin fármaco coadministrado y sin cambios =0%); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento o la disminución de la exposición, respectivamente

[‡]La vida media de la pioglitazona aumentó de 6,5 horas a 15,1 horas en presencia de gemfibrozil [ver Posología y administración e Interacciones]

EFFECTOS ADVERSOS

Estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios realizados respecto de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Alogliptina y pioglitazona

Más 1.500 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron alogliptina coadministrada con pioglitazona en cuatro grandes estudios clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego. La exposición media a NESINA PIO fue de 29 semanas, con más de 100 sujetos tratados

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



por más de un año. Los estudios abarcaron dos ensayos controlados por placebo de 16 a 26 semanas y dos ensayos controlados con activo de 26 y 52 semanas de duración. En el brazo de NESINA PIO, la duración media de la diabetes fue de seis años aproximadamente, el índice medio de masa corporal (IMC) fue de 31 kg/m² (el 54% de los pacientes tenían un IMC \geq 30 kg/m²) y la edad promedio fue de 54 años (16% de los pacientes \geq 65 años de edad).

En un análisis conjunto de estos cuatro estudios clínicos controlados, la incidencia global de las reacciones adversas fue del 65% en pacientes tratados con NESINA PIO en comparación con el 57% tratado con placebo. La interrupción global del tratamiento debido a eventos adversos fue del 2,5% con NESINA PIO en comparación con el 2,0% con el placebo, el 3,7% con la pioglitazona y el 1,3% con la alogliptina.

En el Cuadro 4, se resumen las reacciones adversas notificadas en el \geq 4% de los pacientes tratados con NESINA PIO y con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron alogliptina, pioglitazona o un placebo.

Cuadro 4. Reacciones adversas notificadas en el \geq 4% de los pacientes tratados con NESINA PIO y con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron alogliptina, pioglitazona o un placebo				
Cantidad de Pacientes (%)				
	NESINA PIO*	Alogliptina†	Pioglitazona‡	Placebo
	N=1533	N=446	N=949	N=153
Nasofaringitis	75 (4.9)	21 (4.7)	37 (3.9)	6 (3.9)
Dolor lumbar	64 (4.2)	9 (2.0)	32 (3.4)	5 (3.3)
Infección del tracto respiratorio superior	63 (4.1)	19 (4.3)	26 (2.7)	5 (3.3)

*NESINA PIO – incluye datos tomados conjuntamente de los pacientes que recibieron alogliptina en dosis de 25 y 12,5 mg combinadas con dosis de pioglitazona de 15 mg, 30 mg y 45 mg.

†Alogliptina – incluye datos tomados conjuntamente de los pacientes que recibieron alogliptina en dosis de 25 y 12,5 mg.

‡Pioglitazona – incluye datos tomados conjuntamente de los pacientes que recibieron dosis de pioglitazona de 15 mg, 30 mg y 45 mg.

Tratamiento adicional de Alogliptina sumada a la administración de una tiazolidinediona

Además, en un estudio controlado por placebo y doble ciego, de 26 semanas de duración, se administró -a pacientes bajo control inadecuado en tratamiento únicamente con una tiazolidinediona o en combinación con metformina o una sulfonilurea- alogliptina adicional o un placebo; se informaron reacciones adversas en \geq 5% de los pacientes y la gripe fue la reacción más informada en los pacientes que recibieron el placebo (alogliptina, 5,5%; placebo, 4,1%).

Hipoglucemia

En un estudio factorial, controlado con placebo, doble ciego y de 26 semanas de duración, en el que se administró alogliptina en combinación con pioglitazona en un tratamiento de fondo con metformina, la cantidad de pacientes que tuvieron hipoglucemia fue del 0,8%, 0% y 3,8% para alogliptina 25 mg con pioglitazona 15 mg, 30 mg o 45 mg, respectivamente; del 2,3% para alogliptina 25 mg; 4,7%, 0,8% y 0,8% para pioglitazona 15 mg, 30 mg o 45 mg, respectivamente; y 0,8% para el placebo.

En un estudio controlado con un activo, doble ciego, de 26 semanas de duración, de alogliptina únicamente, pioglitazona únicamente o alogliptina coadministrada con pioglitazona en pacientes con control inadecuado de su dieta y actividad física, la

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



incidencia de la hipoglucemia fue del 3% para la alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg, del 0,6% para la alogliptina 25 mg y de 1,8% para la pioglitazona 30 mg.

En un estudio controlado con un activo, doble ciego, de 52 semanas de duración, de alogliptina como terapia adicional a la combinación de pioglitazona 30 mg y metformina en comparación con el ajuste de la pioglitazona de 30 mg a 45 mg y metformina, la incidencia de sujetos que notificaron hipoglucemia fue del 4,5% para la alogliptina 25 mg en el grupo de pioglitazona 30 mg y metformina versus un 1,5% en el grupo de pioglitazona 45 mg y metformina.

Alogliptina

Aproximadamente 8.500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con alogliptina en 14 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con aproximadamente 2900 sujetos asignados aleatoriamente a un placebo y aproximadamente 2200 a un comparador activo. La exposición media a alogliptina fue de 40 semanas, con más de 2.400 sujetos tratados durante más de un año. Entre estos pacientes, el 63% tenía antecedentes de hipertensión, el 51% tenía antecedentes de dislipidemia, el 25% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 8% tenía un historial de angina inestable y el 7% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva. La duración media de la diabetes tipo 2 fue de 7 años, con un 51% de los pacientes con un índice de masa corporal $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$, y una media de edad de 57 años (24% de los pacientes ≥ 65 años de edad).

Se realizaron dos estudios en monoterapia controlados con placebo de 12 y 26 semanas de duración en pacientes tratados con alogliptina 12,5 mg al día, alogliptina 25 mg al día y placebo. Además otros cuatro estudios clínicos adicionales de combinación y controlados por placebo de 26 semanas de duración utilizaron una terapia combinada con pioglitazona, una sulfonilurea, una tiazolidinediona y con insulina.

Además se llevaron a cabo cuatro ensayos controlados con un placebo y otro controlado con una sustancia activa de 16 semanas a 2 años de duración en combinación con metformina, en combinación con pioglitazona y con pioglitazona añadida a un fondo de tratamiento con metformina.

Se llevaron a cabo tres estudios controlados con activo de 52 semanas de duración en pacientes tratados con pioglitazona y metformina, en combinación con metformina y como monoterapia en comparación con glipizida.

En un análisis conjunto de estos 14 ensayos clínicos controlados, la incidencia global de eventos adversos fue del 66% en los pacientes tratados con alogliptina 25 mg en comparación con el 62% con placebo y el 70% con otro antidiabético. La interrupción total de la terapia debido a eventos adversos fue del 4,7% para la alogliptina 25 mg en comparación con el 4,5% para el placebo y el 6,2%, para el otro antidiabético (comparador activo).

Cuadro 4. Reacciones adversas notificadas en 24% de los pacientes tratados con alogliptina 25 mg y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo			
	Cantidad de pacientes (%)		
	Alogliptina 25 mg	Placebo	Comparador activo
	N=5902	N=2926	N=2257
Nasofaringitis	257 (4.4)	89 (3.0)	113 (5.0)
Cefalea	247 (4.2)	72 (2.5)	121 (5.4)
Infección del tracto respiratorio superior	247 (4.2)	61 (2.1)	113 (5.0)

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannarullo
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



Pancreatitis

En 11 (0,2%) de los 5902 pacientes que recibieron alogliptina en dosis de 25 mg al día se desarrolló pancreatitis en comparación con 5 de 5183 (<0,1%) pacientes que recibieron placebo u otros fármacos.

Reacciones de hipersensibilidad

La incidencia global de reacciones de hipersensibilidad fue 0,6% con la alogliptina 25 mg en comparación con el 0,8% con todos los demás fármacos. Solo se observó un caso de enfermedad del suero en un paciente tratado con alogliptina 25 mg.

Hipoglucemia

Se documentaron los eventos de hipoglucemia en función del valor de la glucosa en sangre y/o signos clínicos y síntomas de hipoglucemia.

En el estudio con la monoterapia, la incidencia de la hipoglucemia fue del 1,5% en los pacientes tratados con alogliptina en comparación con el 1,6% tratado con placebo. El uso de alogliptina como tratamiento complementario a la gliburida o insulina no aumentó la incidencia de la hipoglucemia en comparación con el placebo. En un estudio comparativo de la monoterapia de alogliptina con una sulfonilurea en pacientes de edad avanzada, la incidencia de la hipoglucemia fue del 5,4% con alogliptina comparado con el 26% de la glipizida.

Pioglitazona

Más de 8500 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron un tratamiento con pioglitazona en estudios clínicos controlados, doble ciego y aleatorizados, incluidos 2605 con diabetes tipo 2 y enfermedad macrovascular tratada con pioglitazona en el ensayo clínico PROactive. En estos ensayos, más de 6000 pacientes fueron tratados con pioglitazona durante seis meses o más, más de 4500 pacientes fueron tratados con pioglitazona por un año o más y más de 3000 pacientes fueron tratados con pioglitazona por al menos dos años.

Eventos adversos comunes: ensayos con monoterapias de 16 a 26 semanas de duración. En el Cuadro 5, se expone un resumen de la incidencia y del tipo de los eventos adversos comunes informados en tres estudios con monoterapias de pioglitazona controlados con placebo de 16 a 26 semanas de duración, tomados en su conjunto. Los eventos informados representan aquellos cuya incidencia fue de >5% o más, en general en los pacientes tratados con pioglitazona más que en los que recibieron el placebo. Ninguno de estos eventos adversos se relacionó con la dosis de pioglitazona.

Cuadro 5: Tres estudios clínicos con monoterapias de pioglitazona controlados por placebo de 16 a 26 semanas de duración, tomados en su conjunto: Eventos adversos informados con una incidencia de >5% o en general en los pacientes tratados con pioglitazona más que en los que recibieron el placebo		
% de pacientes		
	Placebo N=259	Pioglitazona N=606
Infección del tracto respiratorio superior	8,5	13,2
Cefalea	6,9	9,1
Sinusitis	4,6	6,3
Mialgia	2,7	5,4
Faringitis	0,8	5,1

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Ianharriño
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



Insuficiencia cardíaca congestiva

Se expone un resumen de la incidencia de eventos adversos vinculados con la insuficiencia cardíaca congestiva de emergentes de la semana 16 a la 24 en un estudio adicional a ensayos con una sulfonilurea, de la semana 16 a la 24 en un estudio adicional a ensayos con insulina, y de la semana 16 a la 24 en un estudio adicional a ensayos con metformina (al menos un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva, 0,2% a 1,7%; internaciones debido a episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, 0,2% a 0,9%). Ninguno de los episodios fue fatal.

Se distribuyeron de modo aleatorio pacientes con diabetes tipo 2 y con insuficiencia cardíaca congestiva clase II o clase III inicial según la NYHA de modo de recibir 24 semanas de un tratamiento doble ciego con pioglitazona a dosis diarias de 30 mg a 45 mg (N=262) o de gliburida a dosis diarias de 10 mg a 15 mg (N=256). En el Cuadro 6, se brinda un resumen de la incidencia de los eventos adversos con relación a la insuficiencia cardíaca congestiva informados en este estudio.

Cuadro 6. Eventos adversos emergentes del tratamiento – Episodios de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clases II o III según la NYHA tratados con pioglitazona o gliburida		
	Cantidad (%) de sujetos	
	Pioglitazona N=262	Gliburida N=256
Muerte debido a causas cardiovasculares (adjudicada)	5 (1,9%)	6 (2,3%)
Internación urgente debido al empeoramiento del cuadro de la ICC (adjudicada)	26 (9,9%)	12 (4,7%)
Consulta a guardia hospitalaria por cuadro de ICC (adjudicada)	4 (1,5%)	3 (1,2%)
Pacientes que experimentaron progresión del cuadro de ICC durante el estudio	35 (13,4%)	21 (8,2%)

Se exponen en el Cuadro 7 los eventos de insuficiencia cardíaca congestiva que ocasionaron la internación del paciente durante el ensayo PROactive.

Cuadro 7. Eventos adversos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) emergentes del tratamiento en ensayo PROactive		
	Cantidad (%) de pacientes	
	Placebo N=2633	Pioglitazona N=2605
Al menos un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva culminó en la internación del paciente	108 (4,1%)	149 (5,7%)
Caso fatal	22 (0,8%)	25 (1%)
Internación, caso no fatal	86 (3,3%)	124 (4,7%)

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



Seguridad cardiovascular

En el estudio PROactive 5238 pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad macrovascular fueron tratados con pioglitazona (n = 2605) con ajuste forzoso de dosis hasta 45 mg diarios, o placebo (n = 2633), adicionalmente a los cuidados habituales. Casi todos los sujetos (95%) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (β -bloqueadores, inhibidores de la ECA, ARA2, bloqueadores de canales del calcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos). Los pacientes tenían un promedio de edad de 62 años, la duración promedio de su diabetes era de 9,5 años y el promedio de Hb A1c era de 8,1%. La duración promedio de seguimiento fue de 34,5 meses.

El principal objetivo de este ensayo fue examinar el efecto de la mortalidad y la morbilidad macrovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se encontraban en riesgo de sufrir eventos macrovasculares. La principal variable de eficacia fue el tiempo en que se presentaba cualquier evento del parámetro de evaluación cardiovascular compuesto (mortalidad por cualquier causa, infarto miocárdico no fatal, accidente vascular cerebral, síndrome coronario agudo, intervención cardíaca, amputación mayor y revascularización de pierna). Un total de 514 (19,7%) pacientes tratados con pioglitazona y 572 (21,7%) de los pacientes tratados con un placebo experimentaron como mínimo un evento desde el parámetro de evaluación compuesto (índice de riesgo 0,90; IC de 95%: 0,80, 1,02; p=0,10).

Si bien no se registró una diferencia estadísticamente significativa entre la pioglitazona y el placebo para la incidencia de tres años del primer evento dentro de este compuesto, no hubo ningún aumento de la mortalidad ni de del total de los eventos macrovasculares con la pioglitazona. La cantidad de primeros episodios y el total de eventos individuales que dieron lugar al parámetro de evaluación primario se exponen a continuación en el Cuadro 8.

Cuadro 8 PROactive: Cantidad de primeros eventos y cantidad total para cada componente del parámetro de evaluación del compuesto cardiovascular t				
	Placebo N=2633		Pioglitazona N=2605	
	Primeros eventos n (%)	Total n	Primeros eventos n (%)	Total n
Eventos cardiovasculares				
Totales	572 (21,7)	900	514 (19,7)	803
Mortalidad – todas las causas	122 (4,6)	186	110 (4,2)	177
Infarto de miocardio no fatal	118 (4,5)	157	105 (4)	131
Accidente vascular cerebral	96 (3,6)	119	76 (2,9)	92
Síndrome coronario agudo	63 (2,4)	78	42 (1,6)	65
Intervención cardíaca (bypass coronario, intervención percutánea)	101 (3,8)	240	101 (3,9)	195
Amputación mayor de pierna	15 (0,6)	28	9 (0,3)	28
Revascularización de pierna	57 (2,2)	92	71 (2,7)	115

Aumento de peso

Se produce un aumento de peso relacionado con la dosis cuando se utiliza únicamente pioglitazona o al usarla en combinación con otros fármacos antidiabéticos. El mecanismo de la suba de peso no es claro, pero probablemente se vincula con la retención de

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Iannacetto
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



líquidos y la acumulación de grasa.

Edema

El edema inducido por la toma de pioglitazona es reversible interrumpiendo la administración del fármaco. Este edema por lo general no requiere internación a menos que se dé junto con una insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos

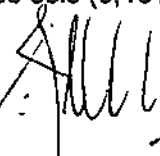
A la fecha, no se registra evidencia de hepatotoxicidad inducida por la pioglitazona en la base de datos de ensayos clínicos controlados con pioglitazona. En un estudio aleatorio, doble ciego y de 3 años de duración, en el que se comparó la pioglitazona con la gliburida como un tratamiento adicional a la metformina y la terapia con insulina, el objetivo específico fue evaluar la incidencia de la elevación en suero de la ALT en más de tres veces el límite superior del rango de referencia, medido cada ocho semanas durante las primeras 48 semanas del estudio y luego cada 12 semanas. Un total de 3/1051 (0,3%) pacientes tratados con pioglitazona y 9/1046 (0,9%) pacientes tratados con gliburida desarrollaron valores de ALT que superaron el triple del límite superior del rango de referencia. A la fecha, ninguno de los pacientes tratados con pioglitazona en la base de datos de ensayos clínicos controlados de pioglitazona han tenido un valor de ALT en suero mayor al triple del límite superior del rango de referencia ni un total de bilirrubina mayor al doble del límite superior del rango de referencia, una combinación que permite predecir el potencial de lesiones hepáticas graves inducidas por un fármaco.

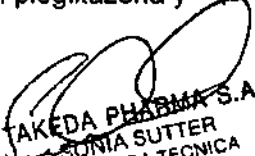
Hipoglucemia

En los ensayos clínicos de pioglitazona, se informaron eventos adversos de hipoglucemia en función del criterio clínico de los investigadores y no se requirió confirmación mediante medición del nivel de glucosa por punción en el dedo. En el ensayo adicional al estudio de sulfonilurea de 16 semanas, la incidencia de la hipoglucemia informada fue del 3,7% con pioglitazona 30 mg y de 0,5% con el placebo. En el ensayo adicional al estudio de insulina de 16 semanas, la incidencia de la hipoglucemia informada fue del 7,9% con pioglitazona 15 mg, de 15,4% con pioglitazona 30 mg y de 4,8% con el placebo. La incidencia de los casos de hipoglucemia informados fue mayor con pioglitazona 45 mg en comparación con pioglitazona 30 mg tanto en el tratamiento adicional al estudio de sulfonilurea de 24 semanas (15,7% versus 13,4%) como en el tratamiento adicional al estudio de insulina de 24 semanas (47,8% versus 43,5%). Tres pacientes de estos cuatro ensayos fueron internados debido a episodios de hipoglucemia, todos los cuales se encontraban en el grupo de pioglitazona 30 mg (0,9%) en el tratamiento adicional al estudio de insulina de 24 semanas. Otros 14 pacientes informaron casos graves de hipoglucemia (definidos como aquellos que causan una interferencia considerable en las actividades cotidianas del paciente) pero que no exigieron su internación. Estos pacientes se encontraban en el grupo de pioglitazona 45 mg en combinación con sulfonilurea (N=2) o pioglitazona 30 mg o 45 mg en combinación con insulina (N=12).

Tumores de la vejiga urinaria

Se observaron tumores en la vejiga urinaria de ratas macho en un estudio de carcinogénesis de dos años de duración [ver Toxicología no clínica (13.1)]. En dos estudios de 3 años en los que pioglitazona fue comparado con placebo o gliburida, hubo 16/3656 reportes (0,44%) de cáncer de vejiga en pacientes tomando pioglitazona comparado con 5/3679 (0,14%) en pacientes que no tomaron pioglitazona. Después de excluir a pacientes cuya exposición a la droga de estudio fue menos de un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis (0,16%) casos con pioglitazona y


 TAKEDA Pharma S.A.
 Julio Iannacetto
 Apoderado


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA



dos (0,05%) con placebo. Existen muy pocos casos de cáncer de vejiga como para establecer una causalidad.

Anormalidades de laboratorio

Alogliptina

No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros hematológicos, química sérica, o análisis de orina en los pacientes tratados con alogliptina.

Pioglitazona

Efectos hematológicos

La pioglitazona puede causar una disminución en la hemoglobina y el hematocrito. Según se desprende de estudios clínicos de monoterapias controladas con placebo, los valores medios de hemoglobina bajaron del 2% al 4% en pacientes tratados con pioglitazona, en comparación con una variación media de la hemoglobina de -1% a +1% en los pacientes que recibieron un placebo. Estos cambios generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de la terapia y se mantuvieron relativamente estables de allí en adelante. Tales cambios pueden estar relacionados con un aumento en los volúmenes de plasma asociado con la administración de pioglitazona y no han sido asociados con ningún efecto clínico hematológico significativo.

Creatinina fosfocinasa

Durante las pruebas requeridas en estudios clínicos, se observaron elevaciones trascendentes, esporádicas en los niveles de creatinina fosfocinasa (CPK). Una única, elevación aislada de más de 10 veces el límite superior de lo normal (valores de 2150 a 11400 IU/L) fue observada en nueve pacientes. Seis de estos pacientes continuaron recibiendo pioglitazona, dos pacientes completaron la medicación bajo estudio en el momento de los valores elevados y un paciente interrumpió la medicación debido a la elevación. Estas elevaciones se resolvieron sin ninguna aparente secuela clínica. La relación de estos eventos con la terapia con pioglitazona es desconocida.

Experiencia posterior a la comercialización

Alogliptina

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de la alogliptina fuera de EE.UU. Dado que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen las siguientes: anafilaxis, angioedema, exantema, urticaria y graves reacciones adversas cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson, elevaciones de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática fulminante y pancreatitis aguda.

Pioglitazona

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de pioglitazona. Dado que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual [ver Advertencias y precauciones].

Insuficiencia hepática fatal y no fatal [ver Advertencias y precauciones].

Se recibieron informes posteriores a la comercialización de casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con pioglitazona, tanto con y sin enfermedad

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannaricillo
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



coronaria preexistente y tanto con y sin administración concomitante de insulina. En la experiencia posterior a la comercialización, se han recibido informes de aumentos de peso inusualmente rápidos y de incrementos por encima de los generalmente observados en los ensayos clínicos. Los pacientes que sufrieron tales aumentos de peso deben ser evaluados para determinar si la causa es la acumulación de líquidos o eventos relacionados con el volumen, como edema excesivo e insuficiencia cardíaca congestiva [ver Advertencia inicial y Advertencias y precauciones].

ESTUDIOS CLÍNICOS

La coadministración de alogliptina y pioglitazona se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 sin controles adecuados ya sea únicamente con dieta y actividad física, solo con pioglitazona o con pioglitazona en combinación con una tiazolidinediona.

No se han realizado estudios clínicos para comprobar la eficacia de NESINA PIO; sin embargo, se demostró la bioequivalencia de NESINA PIO con la coadministración de comprimidos de alogliptina y pioglitazona, y la eficacia de la combinación de la alogliptina y la pioglitazona ha sido demostrada en cuatro estudios de eficacia de Fase 3.


En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con NESINA PIO produjo mejoras clínica y estadísticamente significativas en A1c en comparación con solo alogliptina o pioglitazona. Como esto es típico en los ensayos con agentes para tratar la diabetes tipo 2, la reducción media de la A1c con NESINA PIO parece relacionarse con el grado de la elevación de la A1c en el punto de referencia.

Coadministración de alogliptina y pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 con control inadecuado de dieta y actividad física

Se realizó un estudio controlado con activo, doble ciego y de 26 semanas de duración en un total de 655 pacientes con control inadecuado de su dieta y actividad física (valor de referencia medio de la A1c = 8,8%) que se asignaron aleatoriamente a alogliptina 25 mg únicamente, pioglitazona 30 mg únicamente, alogliptina 12,5 mg con pioglitazona 30 mg o alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg una vez al día. La coadministración de alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg produjo mejoras estadísticamente significativas respecto del valor de referencia para A1c y FPG en comparación con alogliptina 25 mg sola o pioglitazona 30 mg sola (Cuadro 9). La coadministración de alogliptina 25 mg con pioglitazona 30 mg una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas en la glucosa plasmática medidas en ayunas (FPG) a partir de la semana 2 a la 26 en comparación con alogliptina 25 mg o pioglitazona 30 mg únicamente. El 3% de los pacientes que recibieron alogliptina 25 mg coadministrada con pioglitazona 30 mg, 11% de los cuales recibieron alogliptina 25 mg únicamente, y 6% de los cuales recibieron pioglitazona 30 mg solamente, necesitaron rescate glucémico.

Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad o el IMC de referencia.

La mejora promedio en el peso corporal fue similar entre la pioglitazona sola y la alogliptina cuando se coadministraron con pioglitazona.


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Cuadro 9, Parámetros glucémicos en la semana 26 en un estudio de coadministración de alogliptina y pioglitazona en pacientes con control inadecuado de dieta y actividad física *			
	Alogliptina 25 mg	Pioglitazona 30 mg	Alogliptina 25 mg + pioglitazona 30 mg
A1c (%)	N=160	N=153	N=158
Valor de referencia (medio)	8,8	8,8	8,8
Variación respecto del valor de referencia (media ajustada [†])	-1	-1,2	-1,7
Diferencia respecto de la alogliptina 25 mg (media ajustada [†] con un IC de 95)			-0,8 [‡] (-1, -0,5)
Diferencia respecto de la pioglitazona 30 mg (media ajustada [†] con un IC de 95%)			-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
% de pacientes (n/N) que alcanzaron un A1c ≤ 7%	24% (40/164)	34% (55/163)	63% (103/164) [‡]
FPG (mg/dL)	N=162	N=157	N=162
Valor de referencia (medio)	189	189	185
Variación respecto del valor de referencia (media ajustada [†])	-26	-37	-50
Diferencia respecto de la alogliptina 25 mg (media ajustada [†] con un IC de 95)			-25 [‡] (-34, -15)
Diferencia respecto de la pioglitazona 30 mg (media ajustada [†] con un IC de 95%)			-13 [‡] (-22, -4)

** Población con intención de tratar según la última observación trasladada

† Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, el valor de referencia y la región geográfica

‡ p<0,01 en comparación con alogliptina 25 mg o pioglitazona 30 mg

Coadministración de alogliptina y pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 con control inadecuado de metformina únicamente

En el segundo estudio controlado con placebo, doble ciego y de 26 semanas de duración un total de 1554 pacientes que ya estaban tomando metformina (valor de referencia medio de la A1c = 8,5%) se asignaron aleatoriamente a uno de 12 grupos de tratamiento doble ciego: placebo, 12,5 mg o 25 mg de alogliptina sola; 15 mg, 30 mg o 45 mg de pioglitazona sola; o 12,5 mg o 25 mg de alogliptina en combinación con 15 mg, 30 mg o 45 mg de pioglitazona. Se mantuvo a los pacientes en una dosis estable de metformina (dosis mediana =1700 mg) durante el período del tratamiento. La coadministración de alogliptina y pioglitazona produjo mejoras estadísticamente significativas respecto del valor de referencia para A1c y FPG en comparación con el placebo, la alogliptina sola o la pioglitazona sola al ser agregada a la terapia de fondo con metformina (Cuadro 10, Figura 3). El 4%, 5% o 2% de los pacientes que recibieron alogliptina 25 mg con 15 mg, 30 mg o 45 mg de pioglitazona, el 33% de los pacientes que recibieron el placebo, el 13% de los

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

pacientes que recibieron alogliptina 25 mg, y el 10%, 15% o 9% de los pacientes que recibieron pioglitazona 15 mg, 30 mg o 45 mg únicamente, necesitaron rescate glucémico.

Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad o el IMC de referencia.

La mejora promedio en el peso corporal fue similar entre la pioglitazona sola y la alogliptina cuando se coadministraron con pioglitazona.

Cuadro 10. Parámetros glucémicos en la semana 26 para alogliptina y pioglitazona únicamente y en combinación en pacientes con diabetes tipo 2*

	Placebo	Alogliptina 25 mg	Pioglitazona 15 mg	Pioglitazona 30 mg	Pioglitazona 45 mg	Alogliptina 25 mg + pioglitazona 15 mg	Alogliptina 25 mg + pioglitazona 30 mg	Alogliptina 25 mg + pioglitazona 45 mg
A1c (%)	N=126	N=123	N=127	N=123	N=126	N=127	N=124	N=126
Valor de referencia (medio)	8,5	8,6	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,6
Variación respecto del valor de referencia (media ajustada† con un IC de 95%)	-0,1	-0,9	-0,8	-0,9	-1	-1,3 [‡]	-1,4 [‡]	-1,6 [‡]
Diferencia respecto de la pioglitazona (media ajustada† con un IC de 95%)	-	-	-	-	-	-0,5 [‡] (-0,7, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,7, -0,3)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Diferencia respecto de la alogliptina (media ajustada† con un IC de 95%)	-	-	-	-	-	-0,4 [‡] (-0,6, -0,1)	-0,5 [‡] (-0,7, -0,3)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Pacientes (%) que alcanzaron un A1c ≤7%	6% (8/129)	27% (35/129)	26% (33/129)	30% (38/129)	36% (47/129)	55% (71/130) [‡]	53% (69/130) [‡]	60% (78/130) [‡]
FPG (mg/dL)	N=129	N=126	N=127	N=125	N=129	N=130	N=126	N=127
Valor de referencia (medio)	177	184	177	175	181	179	179	178
Variación respecto del valor de referencia (media ajustada† con un IC de 95%)	7	-19	-24	-29	-32	-38 [‡]	-42 [‡]	-53 [‡]

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



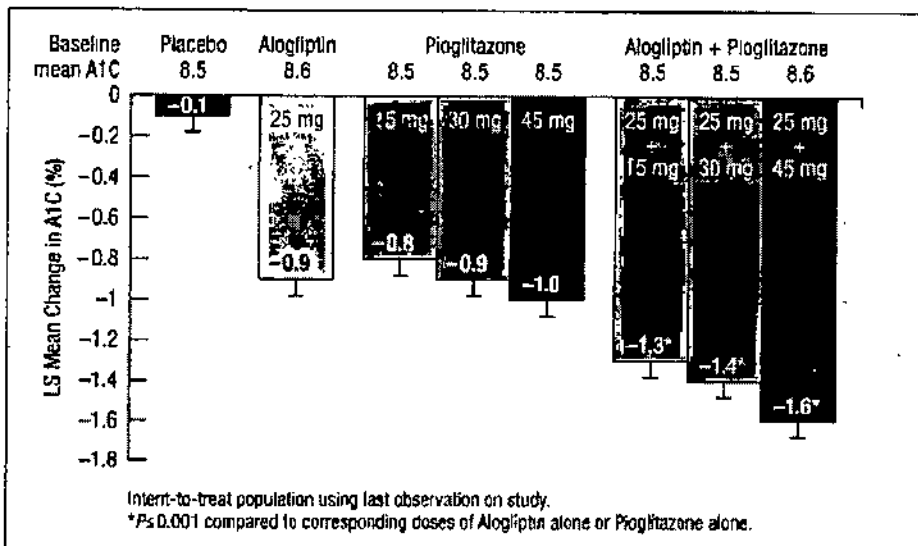
Diferencia respecto de la pioglitazona (media ajustada† con un IC de 95%)	-	-	-	-	-	-14 [‡] (-24, -5)	-13 [‡] (-23, -3)	-20 [‡] (-30, -11)
Diferencia respecto de la alogliptina (media ajustada† con un IC de 95%)	-	-	-	-	-	-19 [‡] (-29, -10)	-23 [‡] (-33, -13)	-34 [‡] (-44, -24)

* Población con intención de tratar según la última observación trasladada

† Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, el valor de referencia, la dosis de la metformina y la región geográfica

‡ p<0,01 en comparación con alogliptina o pioglitazona solamente

Figura 3. Cambio desde el valor de referencia de A1c en la semana 26 con alogliptina y pioglitazona por separado y con alogliptina en combinación con pioglitazona con terapia adicional de metformina



[Hay un gráfico con las siguientes leyendas: Placebo, alogliptina, pioglitazona, alogliptina + pioglitazona. Punto de referencia medio: [siguen números]. Cambio medio de la SL en A1c (%). Población con intención de tratar según la última observación del estudio. *P < 0,001 cuando se compara con la administración por separado de alogliptina o de pioglitazona.]

Tratamiento adicional con alogliptina en pacientes con diabetes tipo 2 con control Inadecuado en la combinación de pioglitazona y pioglitazona

En un estudio de 52 semanas controlado con un comparador activo, un total de 803 pacientes con control inadecuado (valor de referencia medio de A1c = 8,2%) en tratamiento con pioglitazona 30 mg y pioglitazona se asignaron aleatoriamente a una

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio La Mariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

terapia adicional de una dosis diaria de alogliptina 25 mg o el ajuste de la dosis de pioglitazona de 30 mg a 45 mg luego de un periodo de pre-entrada de cuatro semanas de ciego simple controlado con placebo. Se mantuvo a los pacientes en un esquema de dosis estable de pioglitazona (dosis diaria media = 1700 mg). A los pacientes que no pudieron alcanzar los objetivos de hiperglucemia previstos durante el tratamiento de 52 semanas de duración se les brindó un tratamiento de rescate glucémico.

En combinación con pioglitazona y pioglitazona, alogliptina 25 mg demostró ser estadísticamente superior para la reducción de A1c y FPG en comparación con el ajuste de la dosis de la dosis de pioglitazona de 30 a 45 mg en las semanas 26 y 52 (Cuadro 11). El 11% de los pacientes que recibió alogliptina 25 mg en combinación con pioglitazona 30 mg y pioglitazona y el 22% de pacientes que recibió la dosis superior de pioglitazona en combinación con pioglitazona necesitaron rescate glucémico.

Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad, la raza o el IMC en el punto de referencia. El aumento medio del peso corporal fue similar en ambos brazos del tratamiento. Los efectos de los lípidos fueron neutrales.

Cuadro 11. Parámetros glucémicos en la semana 52 en un estudio controlado con activo de alogliptina como tratamiento adicional combinado con pioglitazona y pioglitazona*		
	Alogliptina 25 mg + pioglitazona 30 mg + pioglitazona	Pioglitazona 45 mg + pioglitazona
A1c (%)	N=397	N=394
Punto de referencia (medio)	8.2	8.1
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-0.7	-0.3
Diferencia respecto de la pioglitazona 45 mg + pioglitazona* (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-0.4 [‡] (-0.5, -0.3)	-
% de pacientes (n/N) Que alcanzaron A1c ≤7%	33% (134/404) [§]	21% (85/399)
FPG (mg/dL)[‡]	N=399	N=396
Punto de referencia (medio)	162	162
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-15	-4
Diferencia respecto de la pioglitazona 45 mg + pioglitazona* (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-11 [§] (-16, -6)	-

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



* Población con intención de tratar según la última observación del estudio.

† Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, el valor de referencia, la región geográfica y la dosis de referencia de pioglitazona.

‡ No inferior y estadísticamente superior a la pioglitazona más pioglitazona en el nivel de significación unilateral de 0,025

§ $p < 0.001$ en comparación con pioglitazona 45 mg + pioglitazona

Administración de alogliptina como tratamiento adicional a una tiazolidinediona

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de la alogliptina como tratamiento adicional a la pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2. Un total de 493 con un inadecuado control que tomaban tiazolidinediona solamente o una combinación de metformina o una sulfonilurea (valor de referencia medio de la A1c = 8%) se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos: alogliptina 12,5 mg, alogliptina 25 mg o placebo. Se administró a los pacientes una dosis estable de pioglitazona (dosis mediana = 30 mg) durante el período del tratamiento y a aquellos que habían sido previamente tratados con metformina (dosis mediana = 2000 mg) o sulfonilurea (dosis mediana = 10 mg) antes de la distribución aleatoria, se les administró una terapia combinada durante el período del tratamiento. Todos los pacientes ingresaron en un período de pre-entrada de cuatro semanas, ciego simple, con placebo, antes de la distribución aleatoria. Luego de dicha distribución, todos los pacientes siguieron recibiendo indicaciones respecto de su dieta y plan de ejercicios físicos. A los pacientes que no lograron cumplir con los objetivos previstos de hiperglucemia durante las 26 semanas de tratamiento, se les proporcionó rescate glucémico.

La terapia adicional con alogliptina 25 mg una vez al día sumada a la terapia con pioglitazona dio como resultado significativas mejoras respecto del valor de referencia de A1c y FPG a la semana 26 en comparación con el placebo (Cuadro 12). El 9% de los pacientes que recibieron alogliptina 25 mg y el 12% de los que recibieron el placebo necesitaron rescate glucémico.

Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad, la raza o el IMC en el punto de referencia. El aumento medio del peso corporal fue similar entre la alogliptina y el placebo en combinación con pioglitazona. Los efectos de los lípidos fueron neutrales.

Cuadro 12. Parámetros glucémicos en la semana 26 en un estudio controlado con placebo de alogliptina como tratamiento adicional a la pioglitazona*		
	Alogliptina 25 mg + pioglitazona	Placebo + pioglitazona
A1c (%)	N=195	N=95
Punto de referencia (medio)	8	8
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-0,8	-0,2

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Diferencia respecto del placebo (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)	-
% de pacientes (n/N) que alcanzaron un A1c ≤7%	49% (98/199) [‡]	34% (33/97)
FPG (mg/dL)	N=197	N=97
Punto de referencia (medio)	170	172
Variación desde el punto de referencia (media ajustada †)	-20	-6
Diferencia respecto del placebo (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-14 [‡] (-23, -5)	-

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio,

† Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, el valor de referencia, la región geográfica y la dosis de referencia (pioglitazona, pioglitazona más metformina o pioglitazona más sulfonilurea) y la dosis de referencia de pioglitazona

‡p<0,01 en comparación con el placebo

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

Alogliptina

Las dosis más altas de alogliptina administradas en ensayos clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos y dosis de 400 mg una vez por día durante 14 días a pacientes con diabetes tipo 2 (equivalente a 32 veces y 16 veces la dosis clínica recomendada, respectivamente). A esas dosis, no se observaron eventos adversos que exijan limitar las dosis.

En caso de sobredosis, es razonable implementar el monitoreo clínico necesario y las terapias de sostén que correspondan según el estado clínico del paciente. Según el criterio clínico, puede ser razonable iniciar la remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal.

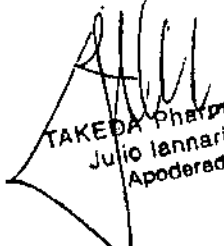
La alogliptina es mínimamente dializable; en el curso de una sesión de hemodiálisis de tres horas, fue eliminado aproximadamente el 7% del fármaco. Por lo tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa en el contexto de una sobredosis. Se desconoce si la alogliptina es dializable vía diálisis peritoneal.

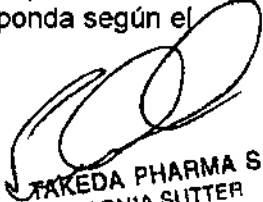
Pioglitazona

Durante ensayos clínicos controlados se informó un caso de sobredosis con pioglitazona.

Un paciente tomó 120 mg por día durante cuatro días, y luego 180 mg por día durante siete días. El paciente declaró no haber tenido síntomas clínicos durante ese período.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de sostén que corresponda según el estado clínico del paciente.


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

7952



En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos de 25/15 mg y 25/30 mg respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C.
Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad.
Manténgase en el envase original.

CÓDIGO ATC: A10BH04.

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:


Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome –
Yodogawa-ku, Osake 532-8686

Empacado en: Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 –
Estados Unidos

Importado por

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

7952



PROYECTO DE ROTULO

Industria Japonesa
Procedencia Estados Unidos

Envases con 7 comprimidos recubiertos

NESINA PIO®

ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA 25 mg/15 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Japonesa

Procedencia Estados Unidos

FÓRMULA 25 mg/15 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 34 mg (25 mg)

Pioglitazona HCl (como base libre) – 16,53 mg (15 mg)

Manitol 41,5 mg; celulosa microcristalina 15 mg; hidroxipropilcelulosa 9,7 mg; croscarmelosa sódica 18,06 mg; estearato de magnesio 1,72 mg; lactosa monohidrato 143,49 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; talco 1,2 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,1 mg; Macrogol 8000 0,15 mg; tinta de impresión gris F1 c.s.p. impresión.

POSOLOGIA Y MODO DE ACCION:

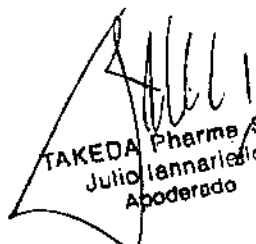
Ver folleto interno:

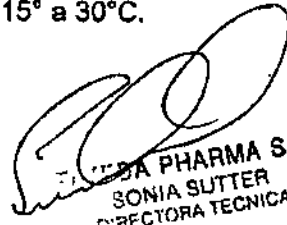
**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

NOTA: Idéntico texto llevarán las presentaciones 14, 15, 28, 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN: Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C. Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad. Manténgase en el envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Lote/partida N°:
Fecha de vencimiento:


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariedio
Aboderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

7952



Director técnico: Sonia Sutter - Farmacéutica

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome – Yodogawa-ku, Osaka 532-8686

Empacado en:

Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 – Estados Unidos

Importado por:

TAKEDA Pharma S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina.

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

7 9 5 2



PROYECTO DE ROTULO

Industria Japonesa
Procedencia Estados Unidos

Envases con 7 comprimidos recubiertos

NESINA PIO®

ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA 25 mg/30 mg

Comprimidos recubiertos

FÓRMULA 25 mg/30 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 34 mg (25 mg)

Pioglitazona HCl (como base libre) – 33,06 mg (30 mg)

Manitol 41,5 mg; celulosa microcristalina 15 mg; hidroxipropilcelulosa 9,7 mg; croscarmelosa sódica 18,06 mg; estearato de magnesio 1,72 mg; lactosa monohidrato 126,96 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; talco 1,2 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,07 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,03 mg; macrogol 8000 0,15 mg; tinta de impresión gris F1 c.s.p. impresión.

POSOLOGIA Y MODO DE ACCION:

Ver folleto interno:

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

NOTA: Idéntico texto llevarán las presentaciones 14, 15, 28, 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN: Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C.
Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad.
Manténgase en el envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote/partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director técnico: Sonia Sutter - Farmacéutica

Elaborado en:

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannarullo
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

7952



Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome –
Yodogawa-ku, Osake 532-8686


Empacado en:

Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 – Estados
Unidos

Importado por:

TAKEDA Pharma S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



INFORMACION PARA EL PACIENTE- IPP

NESINA PIO:

Lea, por favor, atentamente esta información sobre el producto antes de tomar **Nesina PIO**, pues contiene importantes datos sobre el mismo. Si usted desea plantear otras preguntas, consulte a su médico.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

Sólo deberá tomar **Nesina Pio** tras haberse sometido a un examen médico.

CONTRAINDICACIONES

No tome **Nesina Pio** sin antes consultar a su médico si usted se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Si usted presenta Hipersensibilidad a la **Alogliptina** o a la **Pioglitazona** o a cualquiera de los excipientes o presenta antecedentes como anafilaxis (es una reacción inmunitaria generalizada del organismo, angioedema (hinchazón de piel y mucosas) o reacciones adversas cutáneas graves como el sme. de Stevens-johnson (eritema multiforme grave causado por reacciones a medicamentos).
- **Nesina PIO** no debe utilizarse en pacientes con cardiopatías clase III o IV.
- **Nesina PIO** no debe utilizarse para el tratamiento de la diabetes tipo I ni la cetoacidosis diabética ya que no es eficaz en estos entornos.
- **Nesina PIO** debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad Hepática. (ver poblaciones especiales)

En caso de Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con **NESINA PIO** o sus componentes individuales. **NESINA PIO** debe usarse durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

En caso de Lactancia

No se realizaron estudios en animales con los componentes combinados de **NESINA PIO** durante la lactancia. **NESINA PIO** debe usarse durante la lactancia solamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el recién nacido.

Información adicional para sectores especiales de la población

Niños y adolescentes

Nesina PIO no está recomendado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos clínicos sobre su seguridad y eficacia.

Población geriátrica (65 años o mayores)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

En estudios farmacocinéticos con pioglitazona, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No se detectaron diferencias en estas experiencias clínicas en cuanto a la eficacia y la seguridad entre los pacientes mayores (≥ 65 años) y los más jóvenes

Insuficiencia hepática

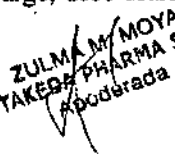
Alogliptina

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, No se ha estudiado a la alogliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que debe ejercerse suma precaución al administrar alogliptina a pacientes con enfermedad hepática.

Pioglitazona

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, Sin embargo, debe usarse con suma precaución en pacientes con enfermedad hepática.


TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
 Apoderada



Insuficiencia renal

Alogliptina

En pacientes con insuficiencia renal leve no se recomienda el ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada la dosis recomendada de NESINA PIO es de 12,5 mg/15 mg, 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No se recomienda NESINA PIO para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO:

¿Cuanto y cómo utilizar Nesina PIO? Dosificación?

Los médicos deben establecer la dosis inicial de Nesina PIO en función del tratamiento bajo el cual se encuentre el paciente.

NESINA PIO debe tomarse una vez al día con o sin algún alimento. No deben partirse los comprimidos de NESINA PIO antes de tragarlos.

La dosis de inicio recomendada para NESINA PIO (alogliptina y pioglitazona) es la siguiente:

- para pacientes con control inadecuado de dieta y ejercicio: 25 mg/15 mg o 25 mg/30 mg
- para pacientes con control inadecuado bajo monoterapia de metformina: 25 mg/15 mg o 25 mg/30 mg
- para pacientes en tratamiento con alogliptina que necesiten un mayor control glucémico: 25 mg/15 mg o 25 mg/30 mg
- para pacientes en tratamiento con pioglitazona que necesiten un mayor control glucémico: 25 mg/15 mg, 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg según sea adecuado en función del tratamiento en curso.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pioglitazona

La pioglitazona, puede causar retención de líquidos cuando se usa sola o en combinación con otros agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina. La retención de líquidos puede producir o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Debe controlarse al paciente cuidadosamente para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca, debe tratarse de acuerdo con las medidas convencionales de atención, y deberá considerarse la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de NESINA PIO.

Pancreatitis

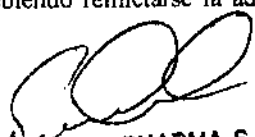
Han sido notificadas reacciones adversas de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban alogliptina. Si se sospecha la existencia de una pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de alogliptina e iniciarse un tratamiento de manejo adecuado de la enfermedad


Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con alogliptina. Entre estas reacciones están las siguientes: anafilaxia, (es una reacción inmunitaria generalizada del organismo) angioedema (hinchazón de piel y mucosas) y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens- Johnson eritema multiforme grave causado por reacciones a medicamentos).

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes tratados con alogliptina. Se ha observado aumento de la enzima hepática ALT de más de tres veces por sobre el límite superior de la normalidad. Por lo tanto, se recomienda la determinación de los parámetros hepáticos y la evaluación del paciente antes de iniciar el tratamiento con NESINA PIO. En pacientes con pruebas hepáticas de resultados anormales, el tratamiento con NESINA PIO debe iniciarse con suma precaución. Si usted presenta síntomas tales como: fatiga, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia (coloración amarillenta de piel y mucosas) deberá iniciar pruebas de la función hepática lo antes posible dado que estos síntomas indican daño hepático. Deberá interrumpirse el tratamiento con NESINA PIO si las pruebas hepáticas dan resultados anormales. No debiendo reiniciarse la administración de NESINA PIO en estos pacientes.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA


 ZULMA M. MOYA
 Takeda PHARMA S.A.
 Autorizada

7952



Edema

Pioglitazona

Se notificó la presencia de edema con más frecuencia en pacientes tratados con pioglitazona. Después de la comercialización del fármaco, se han notificado casos de inicio de edema o su empeoramiento. NESINA PIO debe usarse con precaución en pacientes con edema dado que puede exacerbar o causar insuficiencia cardíaca congestiva,

Fracturas

Pioglitazona

Durante el primer año de tratamiento se observó un aumento en la incidencia de padecer fracturas de miembros superiores e inferiores.

Tumores de vejiga urinaria

Pioglitazona

Los resultados de estudios clínicos sugieren que tomar pioglitazona por más de 12 meses, incrementa el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vejiga en cualquier año. Por lo tanto, la pioglitazona no debe usarse en pacientes con cáncer de vejiga activo.

Edema macular

Pioglitazona

Se ha reportado edema macular, algunos pacientes presentaron visión borrosa o agudeza visual reducida, y otros fueron diagnosticados durante un examen oftalmológico de rutina. Los pacientes con diabetes deben tener exámenes regulares de su visión. Además, cualquier paciente diabético que informe cualquier clase de síntoma visual debe ser derivado de inmediato a un oftalmólogo, independiente de las medicaciones subyacentes del paciente.

Ovulación

Pioglitazona

Puede causar la ovulación en mujeres anovulatorias premenopáusicas. Por lo tanto, estas pacientes pueden estar en mayor riesgo de embarazo si no se emplea un método anticonceptivo adecuado durante la administración de NESINA PIO. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adecuados en todas las mujeres premenopáusicas que sean tratadas con NESINA PIO.

EFECTOS INDESEABLES:

Nesina Pio puede producir efectos indeseables en algunas personas.

Consulte con el médico de inmediato o asegúrese de que alguien lo haga por usted si surge alguno de los efectos secundarios siguientes:

Más frecuentes:

Trastornos en el sistema Respiratorio: Infección del tracto respiratorio superior, Faringitis (inflamación de la mucosa faríngea), sinusitis.

Trastornos del sistema nervioso: Dolor de cabeza.

Trastornos en el sistema musculoesquelético: Dolor lumbar, Mialgia.

Poco frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis.

Trastornos de la piel: Reacciones de hipersensibilidad (ver contraindicaciones).

Trastornos en el metabolismo: Hipoglucemia

Anormalidades de Laboratorio:

Alogliptina

No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros hematológicos, química sérica, o análisis de orina en los pacientes tratados con alogliptina.

Pioglitazona


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTER
DIRECTORA TECNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

7952



La pioglitazona puede causar una disminución en la hemoglobina y el hematocrito. Estos cambios generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de la terapia y se mantuvieron relativamente estables de allí en adelante.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En caso de sobredosis, es razonable implementar el monitoreo clínico necesario y las terapias de sostén que correspondan según el estado clínico del paciente. Según el criterio clínico, puede ser razonable iniciar la remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

RECORDATORIO:

Este medicamento ha sido recetado únicamente para solucionar su actual problema de salud. No lo de a otras personas ni lo utilice frente a otras afecciones a no ser que su médico se lo diga. No lo recomiende a otras personas. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ordene su médico a fin de obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de eventos secundarios.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de 25/15 mg y 25/30 mg respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C.
Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad.
Manténgase en el envase original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

CÓDIGO ATC: A10BH04

Fecha de revisión del texto:

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.

Certificado N° xxxxxxxx

Lote/partida N°: xxxxxxxxxxxxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxxxxxxxxxxxxx

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome – Yodogawa-ku, Osaka 532-8686

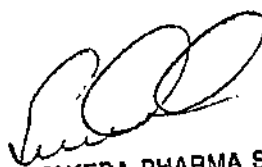
Empacado en:


Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 – Estados Unidos

Importado por:

TAKEDA Pharma S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015340-13-6

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7952, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por TAKEDA PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NESINA PIO

Nombre/s genérico/s: ALOGLIPTINA + PIOGLITAZONA.

País de origen de elaboración: JAPÓN.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: JAPÓN.

Nombre ó razón social del establecimiento acondicionador secundario: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, PLANTA OSAKA, OSAKA, JAPÓN.

Domicilio del establecimiento elaborador y acondicionador primario: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHONE, YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPÓN.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV CIRCUNVALACIÓN Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA PIO.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLÍNICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y PIOGLITAZONA. LIMITACIONES DE USO: NO DEBE UTILIZARSE PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1 NI DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA, YA QUE NO SERA EFICAZ EN ESOS ENTORNOS. UTILIZAR CON PRECAUCION EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA.

Concentración/es: 15 mg DE PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO), 25 mg DE ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 15 mg, ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO) 25 mg.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.72 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.9 mg, CROSCARMELOSA SODICA 18.06 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 143.49 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.1 mg, MANITOL 41.5 mg, MACROGOL 8000 0.15 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA DE IMPRESIÓN GRIS F1 C.S.P. IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 48 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA PIO.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLÍNICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y PIOGLITAZONA. LIMITACIONES DE USO: NO DEBE UTILIZARSE PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1 NI DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA, YA QUE NO SERA EFICAZ EN ESOS ENTORNOS. UTILIZAR CON PRECAUCION EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA.

Concentración/es: 30 mg DE PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO), 25 mg DE ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 30 mg, ALOGLIPTINA (COMO BENZOATO) 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.72 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.9 mg, CROSCARMELOSA SODICA 18.06 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 126.96 mg, OXIDO ROJO DE HIERRO E172 0.03 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.07 mg, MANITOL 41.5 mg, MACROGOL 8000 0.15 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA DE IMPRESIÓN GRIS F1 C.S.P. IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Y 90
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30, 56,
60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.


Período de vida Útil: 48 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C
PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a TAKEDA PHARMA S.A. el Certificado N° **57576**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 27 NOV. 2014 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa
en el mismo.

7952


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.