"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 3613

BUENOS AIRES, 22 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006233-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PIOGLIT / PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 15 mg - 30 mg - 45 mg, aprobada por Certificado Nº 48.581.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PIOGLIT / PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 15 mg – 30 mg – 45 mg, aprobada por Certificado Nº 48.581 y Disposición Nº 1696/00, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 41 a 76.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1696/00 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.581 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006233-12-1

DISPOSICION Nº

js 3613

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 3613 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.581 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PIOGLIT / PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 15 mg - 30 mg - 45 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1696/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012163-99-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4650/11.-	Prospectos de fs. 41 a 76, corresponde desglosar de fs. 41 a 52.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización Nº 48.581 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....22 JUN 2012....

Expediente Nº 1-0047-0000-006233-12-1

DISPOSICIÓN Nº

js **3613**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PHOENIX

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

PIOGLIT
PIOGLITAZONA
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula
Cada comprimido de PIOGLIT 15 mg contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 15 mg de Pioglitazona base) 16,54 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 96,16 mg, klucel LF 3,60 mg, croscarmelosa sódica 2,50 mg, estearato de magnesio 1,20 mg.

Cada comprimido PIOGLIT 30 mg contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 30 mg de Pioglitazona base) 33,07 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 108,63 mg, klucel LF 3,60 mg, croscarmelosa sódica 3,50 mg, estearato de magnesio 1,20 mg.

Cada comprimido PIOGLIT 45 mg contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 45 mg de Pioglitazona base) 49,61 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 119,39 mg, klucel LF 5,40 mg, croscarmelosa sódica 3,80 mg, estearato de magnesio 1,80 mg.

Acción terapéutica
Pioglitazona clorhidrato es un antidiabético oral que actúa principalmente disminuyendo la resistencia a la insulina. Se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), o como diabetes del adulto]. Según indican los estudios farmacológicos, pioglitazona clorhidrato aumenta la sensibilidad a la insulina en el músculo y el tejido adiposo, e inhibe la gluconeogénesis hepática. Mejora el control de la glucemia y, a la vez, reduce los niveles de insulina circulante.
Código ATC: A10BG03.

Indicaciones
La pioglitazona está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

Como monoterapia:
En pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio y en quienes la metformina es inapropiada por sus contraindicaciones o intolerancia.

Como tratamiento dual en combinación con:
Metformina, en pacientes adultos (particularmente en pacientes con sobrepeso) con insuficiente control glucémico a pesar de la dosis máxima tolerada de metformina como monoterapia.
Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos quienes mostraron intolerancia a la metformina o en quienes la metformina está contraindicada, con insuficiente control glucémico a pesar de la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea como monoterapia.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

Como triple terapia oral en combinación con:
Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) con insuficiente control glucémico a pesar de la terapia dual oral.
Pioglitazona está también indicada en combinación con insulina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con insuficiente control glucémico con insulina, para los cuales la metformina es inapropiada debido a que está contraindicada o es intolerada.

Propiedades farmacológicas
Acción farmacológica
Los efectos de la pioglitazona pueden estar mediados por una reducción de la resistencia a la insulina. La pioglitazona parece actuar mediante la activación de receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisomas) llevando a un aumento de la sensibilidad de la insulina en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético en animales. El tratamiento con pioglitazona ha mostrado reducir la producción de glucosa hepática y aumentar la eliminación de glucosa periférica en casos de insulinorresistencia. En pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 mejora el control glucémico en ayunas y postprandial. Esta mejora en el control glucémico está asociado con una reducción en la concentración de insulina tanto en ayunas como postprandial.

Farmacocinética
Absorción
Luego de la administración oral, la pioglitazona es rápidamente absorbida, y el pico plasmático de concentración de pioglitazona inalterada se alcanza usualmente a las 2 horas posteriores a la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis de 2 - 60 mg. El estado estacionario es alcanzado tras 4 - 7 días de iniciado el tratamiento. La administración repetida no resulta en la acumulación de los componentes o de sus metabolitos. La absorción no es influenciada por la ingesta de comida. La biodisponibilidad absoluta es mayor al 80%.

Distribución
El volumen estimado de distribución en humanos es 0,25 l/kg.
Pioglitazona y todos sus metabolitos activos se unen extensamente a las proteínas plasmáticas (99%).

Metabolismo
La pioglitazona es sometida a un extenso metabolismo hepático mediante hidroxilación del grupo metileno alifático. Esto es predominantemente vía citocromo P450 2C8 aunque otras isoformas pueden estar involucradas en menor grado. Tres de los seis metabolitos identificados son activos (M-II, M-III y M-IV). Cuando se toma en cuenta la actividad, concentración y unión a proteínas, la pioglitazona y el metabolito M-II contribuyen de igual manera a la eficacia. Sobre esta base, la contribución a la eficacia de M-IV es aproximadamente tres veces la de pioglitazona, mientras que la relativa eficacia de M-II es mínima.
Estudios *in vitro* no han mostrado evidencia de que la pioglitazona inhiba algún subtipo del citocromo P450. No hay inducción de las principales isoenzimas inducibles del citocromo P450 1A, 2C8/9, y 3A4 en hombres.
Estudios de interacción han mostrado que la pioglitazona no tiene efectos relevantes ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumona y metformina. La

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

administración concomitante de pioglitazona con gemfibrozil (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) aumenta o disminuye, respectivamente, la concentración de pioglitazona.

Eliminación
Luego de la administración oral de pioglitazona radiomarcada a hombres, se recuperó principalmente material marcado en heces (55%) y menor cantidad en orina (45%). En animales, solo una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada puede detectarse en orina o en heces. La vida media de eliminación de la pioglitazona inalterada en hombres es de 5 a 6 horas y para sus metabolitos activos totales es de 16 a 23 horas.

Características en grupos especiales de pacientes
Ancianos
El estado estacionario farmacocinético es similar en pacientes de 65 años o más y en sujetos jóvenes.
Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son más bajas que en aquellos vistos en sujetos con función renal normal, pero el clearence oral de la sustancia original es similar. Por ende la concentración de pioglitazona libre (no unida a proteínas) no cambia.
Pacientes con insuficiencia hepática
La concentración plasmática total no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por consiguiente el clearence intrínseco está disminuido, junto con una fracción mayor de pioglitazona no unida a proteínas.

Posología y modo de administración
PIOGLIT puede iniciarse con 15 o 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 45 mg una vez al día.
En combinación con insulina, la dosis actual de insulina puede mantenerse al iniciar el tratamiento con pioglitazona.
En pacientes que sufran hipoglucemias, la dosis de insulina debe disminuirse.

Poblaciones especiales
Ancianos
No se necesita ajuste de dosis en pacientes ancianos.
Insuficiencia renal
No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (clearence de creatinina > 4 ml/min). No hay información disponible en pacientes sometidos a diálisis por lo tanto no debe usarse pioglitazona en dichos pacientes.
Insuficiencia hepática
Pioglitazona no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática.
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.
Método de administración
Los comprimidos de pioglitazona deben ingerirse una vez al día con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

Contraindicaciones

Pioglitazona está contraindicada en pacientes con:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.
Insuficiencia cardiaca o antecedentes de insuficiencia cardiaca (clase I a IV según NYHA).
Insuficiencia hepática.
Cetoacidosis diabética.
Cáncer de vejiga en curso o antecedentes de cáncer de vejiga.
Hematuria macroscópica no investigada.

Advertencias y precauciones

Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca

Pioglitazona puede ocasionar retención de líquidos, la cual puede exacerbar o precipitar insuficiencia cardiaca. Cuando se trata con pioglitazona a pacientes con al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (por ejemplo: infarto de miocardio previo o enfermedad coronaria sintomática o en los ancianos), los médicos tratantes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible y luego aumentarla gradualmente. Los pacientes deben ser monitoreados continuamente en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso, disnea y edema, particularmente aquellos con baja reserva cardiaca; luego del inicio de la terapia y/o al aumentar la dosis. En caso que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardiaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.
Ha habido reportes poscomercialización de casos de insuficiencia cardiaca durante la administración de pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca. Se debe monitorear continuamente a los pacientes bajo tratamiento combinado de pioglitazona e insulina, en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Ya que tanto la insulina como la pioglitazona se asocian a retención de líquidos, la administración concomitante de ambas puede aumentar el riesgo de edema. Debe discontinuarse la administración de pioglitazona si se deteriora el estado cardiaco. Se llevó a cabo un estudio en pacientes menores de 75 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular mayor preexistente. Se añadió pioglitazona o placebo al tratamiento de base durante 3,5 años. Este estudio mostró un aumento en reportes de insuficiencia cardiaca, sin embargo no se evidenció un aumento en la tasa de mortalidad. Debe tenerse precaución en pacientes mayores de 75 años de edad ya que no se dispone de suficiente experiencia en este grupo de pacientes.

Ancianos

La posibilidad de un uso combinado con insulina debe considerarse con precaución en pacientes de edad avanzada, dado el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca seria.
Dados los riesgos relacionados con la edad (especialmente, cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), se deben sopesar minuciosamente los riesgos y los beneficios, tanto antes como durante el tratamiento en pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un metaanálisis de estudios clínicos controlados con pioglitazona, se observaron con una frecuencia mayor, casos de cáncer de vejiga, comparado con el grupo control.
Después de excluir a los pacientes en quienes la exposición al fármaco del estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos en los grupos de pioglitazona y 2 casos en los grupos de control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren la

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

existencia de un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, en particular, en los pacientes tratados durante los períodos más extensos y con las dosis acumulativas más altas. No puede excluirse la posibilidad de cierto riesgo después del tratamiento a corto plazo.
Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona, se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (entre los riesgos se incluyen la edad, los antecedentes de tabaquismo y la exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterapéuticos por ejemplo, las ciclofosfamidas o un tratamiento previo con radioterapia en la región pélvica). Se debe investigar toda hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.
Se debe recomendar a los pacientes que busquen atención de su médico de inmediato si, durante el tratamiento, desarrollan síntomas de hematuria macroscópica u otros síntomas, como disuria o urgencia urinaria.

Monitoreo de la función hepática
Ha habido raros reportes de disfunción hepatocelular durante la experiencia poscomercialización. Se recomienda, por lo tanto, someter a los pacientes bajo tratamiento con pioglitazona a un monitoreo periódico de enzimas hepáticas. Las enzimas hepáticas deben analizarse antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona en todos los pacientes. El tratamiento con pioglitazona no debe iniciarse en pacientes con las enzimas hepáticas aumentadas (ALT > 2,5 por encima del límite normal) o con cualquier otra evidencia de enfermedad hepática.
Luego del inicio del tratamiento con pioglitazona, se recomienda que se monitoreen las enzimas hepáticas periódicamente basado en el juicio clínico. Si los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) se elevan por encima de 3 veces el límite superior normal durante el tratamiento con pioglitazona, deben reevaluarse las enzimas hepáticas a la brevedad. Si los niveles de ALT permanecen 3 veces por encima del límite superior normal, el tratamiento debe discontinuarse. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieren disfunción hepática, que puede incluir náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura, deben medirse los niveles de enzimas hepáticas. La decisión de continuar o no con el tratamiento con pioglitazona en estos pacientes debe ser guiado por el criterio médico en espera de los resultados de laboratorio. Si aparece ictericia, debe discontinuarse el tratamiento con pioglitazona.

Ganancia de peso
En estudios clínicos con pioglitazona hubo evidencia de ganancia de peso relacionada con la dosis, la cual puede deberse a acumulación de grasa y en algunos casos asociada a retención de líquidos. En algunos casos la ganancia de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardiaca, por lo tanto el aumento de peso debe ser estrictamente monitoreado. Parte del tratamiento de la diabetes es el control de la dieta. Se debe recomendar a los pacientes que se adhieran estrictamente a una dieta controlada en calorías.

Hematología
Hubo una pequeña reducción en la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, consistente con hemodilución. Cambios similares se han visto en el tratamiento con metformina (reducción relativa de hemoglobina de 4% y hematocrito de 3,6-4,1%) y en menor grado con sulfonilureas e insulina (reducción relativa de hemoglobina 1-2% y de hematocrito 1-3,2%) en estudios comparativos controlados.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

Hipoglucemia
Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciben pioglitazona en tratamiento dual o triple terapia oral con sulfonilureas o en tratamiento combinado con insulina pueden estar en riesgo de padecer hipoglucemia relacionada con la dosis, y una reducción en la dosis de la sulfonilureas o de la insulina puede ser necesaria.

Alteraciones oculares
Se han reportado durante la poscomercialización la aparición o el agravamiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual durante el tratamiento con tiazolidinedionas, incluyendo la pioglitazona. Muchos de estos pacientes reportaron edema periférico concomitante. No está claro si existe o no una asociación directa entre la pioglitazona y el edema macular pero los médicos tratantes deben estar alertas a la posibilidad de aparición de edema macular si los pacientes reportan alteraciones en la agudeza visual; debe considerarse una interconsulta con un especialista en oftalmología.

Otras
Existe un leve aumento del riesgo de padecer cáncer de vejiga en los pacientes que reciben pioglitazona. No deberán recibir pioglitazona: pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga o hematuria en la que aún no se diagnostique la causa. Se deberán controlar los pacientes cada 3 a 6 meses y si no hay respuesta terapéutica deberá suspenderse el medicamento. Descartar otros factores de riesgo: edad, tabaco, exposición a fármacos y tóxicos previo al inicio del tratamiento con pioglitazona. En los pacientes añosos considerar la menor dosis efectiva posible.
Se evidenció un aumento en la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis conjunto de reacciones adversas de fracturas óseas en un estudio randomizado, controlado y doble ciego.
Las fracturas se observaron en un 2,6% de mujeres que tomaban pioglitazona comparado con 1,7% de mujeres tratadas con un comparador. No se evidenció un aumento en la frecuencia de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) versus el comparador.
La incidencia de fracturas fue calculada en 1,9 fracturas por cada 100 pacientes mujeres tratadas con pioglitazona y 1,1 fracturas por cada 100 pacientes mujeres tratadas con el comparador. El exceso de riesgo de fracturas observado para mujeres en estos datos es sin embargo 0,8 fracturas por cada 100 pacientes por año de uso.
No se observó un aumento de riesgo de fracturas en pacientes hombres tratados con pioglitazona (1,7%) versus el comparador (2,1%).
El riesgo de fracturas debe considerarse en el cuidado a largo plazo en mujeres tratadas con pioglitazona.
Como consecuencia de la mejora en la función de la insulina, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico puede resultar en la reanudación de la ovulación. Estos pacientes pueden estar en riesgo de embarazo. Los pacientes deben estar al tanto de los riesgos de embarazo y si una paciente desea el embarazo o resulta embarazada, el tratamiento debe discontinuarse.
La pioglitazona debe ser usada con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) o con inductores del mismo (por ejemplo, rifampicina). Debe monitorearse de cerca el control glucémico. Debe considerarse el ajuste de dosis de pioglitazona dentro de la posología recomendada o cambios en el tratamiento diabético.
Este producto contiene lactosa dentro de sus excipientes y por lo tanto no debe administrarse a pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

M.S.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias
Pioglitazona tiene efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria. No obstante los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando manejen vehículos o usen maquinarias.

Interacciones medicamentosas
Estudios de interacción han mostrado que la pioglitazona no tiene efecto relevante en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumona y metformina. La administración concomitante de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar la farmacocinética de la sulfonilurea. Estudios en humanos sugieren que no hay inducción del principal citocromo P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Estudios *in vitro* han demostrado que no hay inhibición de ningún subtipo de citocromo P450. No se espera interacción con ninguna sustancia metabolizada por esta enzima, por ejemplo: anticonceptivos, ciclosporina, bloqueantes de canales cálcicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
Se ha reportado que la administración concomintante de pioglitazona con gemfibrozil (un inhibidor del citocromo P450 2C8) resultó en un aumento de 3 veces el ABC (área bajo la curva) de la pioglitazona. Ya que hay un potencial aumento de eventos adversos relacionados con la dosis, puede ser necesaria una disminución en la dosis de pioglitazona cuando se administra junto con gemfibrozil.
Debe considerarse un monitoreo estricto del control glucémico. La administración de pioglitazona con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) resultó en una disminución del 54% en el ABC de pioglitazona. Puede ser necesario aumentar la dosis de pioglitazona cuando se administra concomitantemente con rifampicina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad
En estudios de fertilidad en animales no hubo efecto en la copulación, impregnación o índice de fertilidad.
En estudios toxicológicos, la expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia, e hipertrofia cardiaca excéntrica fue aparente luego de dosis repetidas de pioglitazona en ratones, ratas, perros, y monos. Además, se observó aumento del depósito de grasa e infiltración. Estos hallazgos fueron observados en todas las especies estudiadas con concentraciones plasmáticas ≤ 4 veces la exposición clínica.
La pioglitazona no mostró evidencia de potencial genotóxico en numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* de genotoxicidad. Se evidenció un aumento en la incidencia de hiperplasia (hembras y machos) y tumores (machos) del epitelio de la vejiga urinaria en ratas tratadas con pioglitazona durante 2 años.
El desarrollo y presencia de cálculos renales con la consecuente irritación e hiperplasia fue postulado como mecanismo de base para la respuesta tumorigénica en ratas macho. En un estudio de 24 meses de duración en ratas macho se demostró que la administración de pioglitazona resultó en un aumento en la incidencia de modificaciones hiperplásicas en la vejiga. La acidificación de la dieta redujo significativamente pero no abolió completamente la incidencia de tumores. La presencia de microcristales exacerbó la respuesta hiperplásica pero no fue considerada la causa primaria de los cambios hiperplásicos. La relevancia en humanos de estos hallazgos tumorigénicos en ratas machos no puede ser excluida.
No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga en perros o monos tratados con pioglitazona durante 12 meses.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinedionas aumentó la multiplicidad de tumores en el colon. La relevancia de estos hallazgos es desconocida.
Evaluación de riesgo ambiental: no se anticipa ningún impacto ambiental por el uso clínico de pioglitazona.

Efectos teratogénicos
Fue evidente la restricción del crecimiento fetal en estudios en animales tratados con pioglitazona. Esto fue atribuido a la acción de la pioglitazona de disminuir la hiperinsulinemia y aumentar la resistencia a la insulina que ocurre durante el embarazo de modo que reduce la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

Embarazo
No hay datos adecuados en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. Restricción del crecimiento fetal fue aparente en estudios en animales con pioglitazona. Esto fue atribuible a la acción de la pioglitazona de disminuir la hiperinsulinemia materna y aumentar la resistencia a la insulina que ocurre durante el embarazo reduciendo de ese modo la disponibilidad como sustrato metabólico para el crecimiento fetal. La relevancia de tal mecanismo en humanos es desconocida y la pioglitazona no debe usarse durante el embarazo.

Lactancia
Pioglitazona ha mostrado estar presente en la leche de ratas durante la lactancia. No se sabe si la pioglitazona es secretada o no en la leche materna en humanos. Por lo tanto, la pioglitazona no debe administrarse durante la lactancia materna.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (>0,5%) con placebo y más que casos aislados en pacientes que reciben pioglitazona en estudios doble ciego se enlistan a continuación por sistema u órgano y según frecuencia absoluta. Las frecuencias son definidas como: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10000 a <1000); muy rara (<1/10000); desconocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de incidencia y severidad.

Reacciones adversas	***Frecuencia de reacciones adversas con pioglitazona según régimen de tratamiento***				
	Monoterapia	*Combinación*			
		Con metformina	*Con una sulfonilurea*	*Con metformina y sulfonilurea*	*Con insulina*
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Bronquitis					Frecuente
Sinusitis	Poco	Poco	Poco	Poco	Poco

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

Reacciones adversas	Frecuencia de reacciones adversas con pioglitazona según régimen de tratamiento				
	Monoterapia	*Combinación*			
	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente
Alteraciones del sistema linfático y sanguíneo					
Anemia		Frecuente			
Alteraciones del metabolismo y nutrición					
Hipoglucemia			Poco frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Aumento del apetito			Poco frecuente		
Alteraciones del sistema nervioso central					
Hipoestesia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Cefalea		Frecuente	Poco frecuente		
Mareos			Frecuente		
Insomnio	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alteraciones oculares					
Alteraciones visuales[1]	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente		
Edema macular[2]	Desconocida	Desconocida	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Alteraciones en el oído y en el laberinto					
Vértigo			Poco frecuente		
Alteraciones cardiacas					
Insuficiencia cardiaca[3]					Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y e inespecíficas (incluidos los quistes y pólipos)					
Cáncer de vejiga	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas					
Disnea					Frecuente
Alteraciones gastrointestinales					
Flatulencia		Poco frecuente	Frecuente		
Alteraciones en la piel y					

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

Reacciones adversas	*Frecuencia de reacciones adversas con pioglitazona según régimen de tratamiento*				
	Monoterapia	*Combinación*			
tejido celular subcutáneo					
Sudoración			Poco frecuente		
Alteraciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo					
Fracturas óseas[4]	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Artralgia		Frecuente		Frecuente	Frecuente
Dolor de espalda					Frecuente
Alteraciones renales y urinarias					
Hematuria		Frecuente			
Glicosuria			Poco Frecuente		
Proteinuria			Poco Frecuente		
Alteraciones del sistema reproductor y mamario					
Disfunción eréctil		Frecuente			
Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración					
Edema					Muy frecuente
Fatiga			Poco frecuente		
Investigaciones					
Aumento de peso[5]	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de creatinina – fosfo - kinasa plasmática				Frecuente	
Aumento de lactato deshidrogenasa			Poco frecuente		
Aumento de alanina aminotransferasa	Desconocida	Desconocida	Desconocida	Desconocida	Desconocida

[1] Se han reportado alteraciones visuales principalmente al comienzo del tratamiento y es relacionado a cambios en la glucosa sanguínea debido a alteraciones temporales en la turgencia y el índice refractivo del cristalino tal como se vio en otros tratamientos hipoglucémicos.

[2] Se reportó edema en el 6 - 9% de los pacientes tratados con pioglitazona en estudios clínicos controlados por más de un año. Las tasas de edema para grupos comparadores (sulfonilurea, metformina) fue 2 - 5%. Los reportes de edema fueron generalmente de leves a moderados y usualmente no requirieron la discontinuación del tratamiento.

[3] En estudios clínicos controlados la incidencia de reportes de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con pioglitazona fue el mismo que con los grupos de placebo, metformina y sulfonilurea,

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

pero fue mayor cuando se realizó tratamiento combinado con insulina. En un estudio con pacientes con enfermedad macrovascular mayor preexistente, la incidencia de insuficiencia cardiaca severa fue 1,6% más alta con pioglitazona que con placebo, cuando se añadió al tratamiento insulina. Sin embargo, esto no llevó a un aumento en la mortalidad en este estudio. Se ha reportado insuficiencia cardiaca raramente durante la comercialización de pioglitazona, pero de manera mas frecuente cuando la pioglitazona fue usada en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca.

[4] Se ha llevado a cabo un análisis combinado de reacciones adversas consistentes en fracturas óseas de diferentes estudios clínicos. Se observó una mayor frecuencia de fracturas en mujeres bajo tratamiento con pioglitazona (2,6%) versus comparador (1,7%). No se observó un aumento en la incidencia de fracturas en hombres tratados pioglitazona (1,3%) versus comparador (1,5%).

[5] En estudios clínicos se evidenció que la ganancia de peso media con pioglitazona en monoterapia fue 2-3 kg durante un año. Esto es similar a lo observado en el grupo tratado con una sulfonilurea. En estudios en los cuales se administró concomitantemente pioglitazona y metformina la ganancia de peso fue de 1,5 kg en el periodo de un año y cuando se administró pioglitazona y una sulfonilurea fue de 2,8 kg. En un estudio comparativo donde se añadió una sulfonilurea al tratamiento con metformina resultó en una ganancia de 1,3 kg; y cuando se añadió metformina al tratamiento con una sulfonilurea se evidenció una reducción de peso de 1 kg.

[6] En estudios clínicos con pioglitazona la incidencia de aumento de ALT por encima de tres veces el límite superior fue igual al grupo placebo pero menor a aquellos observados en los grupos control tratados con metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento de pioglitazona. Ha ocurrido raros casos de aumento de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular durante la experiencia poscomercialización. Aunque en algunos raros casos se ha reportado un desenlace fatal, la relación causal no ha sido establecida.

Sobredosificación

En estudios clínicos, los pacientes han ingerido pioglitazona a dosis más altas que la dosis máxima recomendada de 45 mg/día. Lo máximo reportado fue de 120 mg/día durante cuatro días, luego 180 mg/día durante siete días; y no se ha asociado a ningún síntoma.

La hipoglucemia puede ocurrir en combinación con sulfonilureas o insulina. En caso de sobredosis debe realizarse tratamiento sintomático y medidas de soporte general.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Información para el paciente

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

Conservación

Conservar a una temperatura de hasta 30°C.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

Presentación
Se presenta en envases que contienen 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.581.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión..... – Disp. N°.....

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA