



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

DISPOSICIÓN Nº **1 7 6 9**

BUENOS AIRES, **1 1 MAR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014497-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN N° **1 7 6 9**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines, 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 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 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 1769

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 PIOZONE PLUS y nombre/s genérico/s PIOGLITAZONA + GLIMEPIRIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por PANALAB S.A. ARGENTINA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase 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



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

DISPOSICIÓN Nº **1 7 6 9**

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 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. Inscribáse 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-014497-09-1

DISPOSICIÓN Nº: **1 7 6 9**

Waring
Dr. OTTO A. QRSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

1769

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

Nombre comercial: PIOZONE PLUS

Nombre/s genérico/s: PIOGLITAZONA + GLIMEPIRIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: FAMATINA N° 3415, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. GALICIA 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: PIOZONE PLUS 30/2.

Clasificación ATC: A10B.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO COMO TRATAMIENTO INICIAL, COMO SUPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, CUANDO NO SE OBTIENE UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA CON LA DIETA Y EL

M
g



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

1769

EJERCICIO. INDICADO COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN DIABETICOS TIPO 2, CUANDO LA DIETA, EL EJERCICIO Y EL TRATAMIENTO INICIAL CON UNA SULFONILUREA (GLIMEPIRIDA) O CON UNA TIAZOLIDINEDIONA (PIOGLITAZONA) NO RESULTEN EN UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA.

Concentración/es: 2 MG de GLIMEPIRIDA, 30 MG de PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIMEPIRIDA 2 MG, PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO 30 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.4 MG, AMARILLO OCASO 0.3 MG, CROSCARMELOSA SODICA 3.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 176.84 MG, POVIDONA K 30 12 MG, ALMIDON DE MAIZ 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

1769

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: PIOZONE PLUS 30/4.

Clasificación ATC: A10B.

Indicación/es autorizada/s INDICADO COMO TRATAMIENTO INICIAL, COMO SUPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, CUANDO NO SE OBTIENE UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA CON LA DIETA Y EL EJERCICIO. INDICADO COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN DIABETICOS TIPO 2, CUANDO LA DIETA, EL EJERCICIO Y EL TRATAMIENTO INICIAL CON UNA SULFONILUREA (GLIMEPIRIDA) O CON UNA TIAZOLIDINEDIONA (PIOGLITAZONA) NO RESULTEN EN UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA.

Concentración/es: 4 MG de GLIMEPIRIDA, 30 MG de PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIMEPIRIDA 4 MG, PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO 30 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.4 MG, CROSCARMELOSA SODICA 3.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 174.84 MG, POVIDONA K 30 12 MG, ALMIDON DE MAIZ 10 MG, ROJO ALLURA 0.3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL



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

1769

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100
COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1769**

M
H

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1769

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014497-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1769**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por PANALAB S.A. ARGENTINA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PIOZONE PLUS

Nombre/s genérico/s: PIOGLITAZONA + GLIMEPIRIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: FAMATINA Nº 3415, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. GALICIA 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: PIOZONE PLUS 30/2.

Clasificación ATC: A10B.

7



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

Indicación/es autorizada/s: INDICADO COMO TRATAMIENTO INICIAL, COMO SUPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, CUANDO NO SE OBTIENE UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA CON LA DIETA Y EL EJERCICIO. INDICADO COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN DIABETICOS TIPO 2, CUANDO LA DIETA, EL EJERCICIO Y EL TRATAMIENTO INICIAL CON UNA SULFONILUREA (GLIMEPIRIDA) O CON UNA TIAZOLIDINEDIONA (PIOGLITAZONA) NO RESULTEN EN UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA.

Concentración/es: 2 MG de GLIMEPIRIDA, 30 MG de PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIMEPIRIDA 2 MG, PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO 30 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.4 MG, AMARILLO OCASO 0.3 MG, CROSCARMELOSA SODICA 3.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 176.84 MG, POVIDONA K 30 12 MG, ALMIDON DE MAIZ 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 COMPRIMIDOS.

^



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: PIOZONE PLUS 30/4.

Clasificación ATC: A10B.

Indicación/es autorizada/s INDICADO COMO TRATAMIENTO INICIAL, COMO SUPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, CUANDO NO SE OBTIENE UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA CON LA DIETA Y EL EJERCICIO. INDICADO COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN DIABETICOS TIPO 2, CUANDO LA DIETA, EL EJERCICIO Y EL TRATAMIENTO INICIAL CON UNA SULFONILUREA (GLIMEPIRIDA) O CON UNA TIAZOLIDINEDIONA (PIOGLITAZONA) NO RESULTEN EN UN CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA.

Concentración/es: 4 MG de GLIMEPIRIDA, 30 MG de PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIMEPIRIDA 4 MG, PIOGLITAZONA COMO CLORHIDRATO 30 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.4 MG, CROSCARMELOSA SODICA 3.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 174.84 MG, POVIDONA K 30 12 MG, ALMIDON DE

h



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

MAIZ 10 MG, ROJO ALLURA 0.3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 Y 100
COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C.

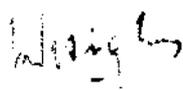
Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PANALAB S.A. ARGENTINA el Certificado Nº 56145,

en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 1 MAR 2011 de

_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **1769**


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



PROYECTO DE PROSPECTO

**PIOZONE PLUS
PIOGLITAZONA / GLIMEPIRIDA
Comprimidos**

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Fórmulas:

Comprimidos 30/2

Cada comprimido contiene

Glimepirida	2.0 mg
Pioglitazona (como clorhidrato)	30.0 mg
Lactosa monohidrato	176.84 mg
Almidón de maíz	10.0 mg
Croscarmelosa sódica	3.4 mg
Povidona K 30	12.0 mg
Estearato de magnesio	2.4 mg
Amarillo ocaso	0.3 mg

Comprimidos 30/4

Cada comprimido contiene

Glimepirida	4.0 mg
Pioglitazona (como clorhidrato)	30.0 mg
Lactosa monohidrato	174.84 mg
Almidón de maíz	10.0 mg
Croscarmelosa sódica	3.4 mg
Povidona K 30	12.0 mg
Estearato de magnesio	2.4 mg
Rojo Allura	0.3 mg

INDICACIONES:

Indicado como tratamiento inicial, como suplemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuando no se obtiene un control adecuado de la glucemia con la dieta y el ejercicio.

Indicado como tratamiento de segunda línea en diabéticos tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea (Glimepirida) o con una tiazolidinediona (Pioglitazona), no resultan en un control adecuado de la glucemia.

ACCION FARMACOLOGICA

Hipoglucemiante Oral
Código ATC: A10B

FARMACOLOGÍA

PIOZONE PLUS combina dos agentes antihiper glucémicos con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2: hidrocloreuro de pioglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidinedionas y glimepirida, un miembro de la clase de las sulfonilureas. Las tiazolidinedionas son agentes sensibilizantes a la insulina que actúan básicamente mejorando el uso de la glucosa periférica, mientras que las sulfonilureas son secretagogos de la insulina que actúan básicamente estimulando la liberación de la insulina de las células beta pancreáticas en funcionamiento.

Pioglitazona:

Para su mecanismo de acción, la pioglitazona depende de la presencia de la insulina. La pioglitazona reduce la resistencia a la insulina en la periferia y en el hígado, resultando en una mayor disposición de glucosa insulina-dependiente y una disminución de la producción de glucosa hepática. La pioglitazona es un agonista potente y altamente selectivo para receptores gamma activados por un proliferador de peroxisoma (PPAR γ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina, como ser tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ modula la transcripción de una cantidad

EDUARDO TELLA
PROCESADO
15/03/2010 10:34:40

GABRIELA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
PANALAB S.A. ARGENTINA

de genes que responden a la insulina involucrados en el control de la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

En los modelos animales de diabetes, la pioglitazona reduce la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia característica de las condiciones resistentes a la insulina, como el tipo de diabetes 2. Los cambios metabólicos producidos por la pioglitazona resultan en una mayor capacidad de respuesta de los tejidos insulina-dependientes y se observan en numerosos modelos animales de resistencia a la insulina.

Puesto que la pioglitazona mejora los efectos de la insulina en circulación (reduciendo la resistencia a la insulina), no disminuye la glucosa en sangre en modelos animales que no tienen insulina endógena.

Glimepirida:

El mecanismo primario de acción de la glimepirida reduciendo la glucosa en sangre parece ser que depende de la estimulación de la liberación de la insulina por las células β -pancreáticas en funcionamiento. Además de ello, los efectos extrapancreáticos también pueden jugar un rol en la actividad de las sulfonilureas como la glimepirida. Esto se basa tanto en estudios clínicos como preclínicos demostrando que la administración de la glimepirida puede llevar a una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. Estos hallazgos son coherentes con los resultados de un ensayo randomizado, a largo plazo, controlado con placebo, en el que la terapia con glimepirida mejoró las respuestas postprandiales a la insulina/C-peptido y el control glucémico general sin producir incrementos clínicamente significativos en los niveles de ayuno de la insulina/C-peptido. Sin embargo, tal como con otras sulfonilureas, aún no se pudo establecer claramente el mecanismo por el cual la glimepirida reduce la glucosa en sangre durante una administración a largo plazo.

FARMACOCINÉTICA:

Pioglitazona:

Tras la administración oral, en ayunas, la pioglitazona se mide por primera vez en suero dentro de los 30 minutos, con concentraciones pico observadas dentro de las 2 horas. La comida retrasa levemente el tiempo a la concentración sérica pico de 3 a 4 horas, pero no modifica el alcance de la absorción.

Glimepirida:

Tras la administración oral, la glimepirida se absorbe totalmente (100% del tracto GI. Los estudios con dosis orales únicas en sujetos normales y con dosis orales múltiples en pacientes con diabetes tipo 2 mostraron una significativa absorción de la glimepirida dentro de 1 hora después de la administración y la T_{max} media aumentó levemente (12) y la C_{max} y la zona total bajo la curva de tiempo-concentración sérica (AUC) disminuyeron levemente (8% y 9% respectivamente).

Distribución

Pioglitazona:

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

Glimepirida

Luego de una dosis endovenosa (IV) en sujetos normales, el V_d/F fue de 8,8 L (113 mL/kg) y la de clearance corporal total (CL) fue de 47,8 mL/min. La unión proteica excedió el 99,5%.

Metabolismo:

Pioglitazona:

La pioglitazona se metaboliza extensamente por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también convierten en parte en glucuronidas o conjugados de sulfato. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxil-derivados de pioglitazona) y M-III (ceto-derivados de pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de la diabetes tipo 2. Además de la pioglitazona, M-III y M-IV son las principales especies relacionadas con la droga que se encuentran en el suero humano luego de dosis múltiples. En condición estable, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la pioglitazona comprende aproximadamente un 30% a 50% de las concentraciones séricas totales y 20% a 25% de la AUC total.

Los datos in Vitro demostraron que hay múltiples isoformas CYP involucradas en el metabolismo de la pioglitazona. Las isoformas del citocromo P450 involucradas con CYP2C8 y, en menor medida, CYP3A4 con contribuciones adicionales de una variedad de otras isoformas incluyendo la principalmente extrahepática CYP1A1. Se han realizado estudios in vivo de la pioglitazona en

EDUARDO VELLADO
FARMACÉUTICO
M.N. 14.887

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14.887
PANAMA S.A. ARGENTINA



combinación con inhibidores P450 y sustratos (Ver Precauciones, Interacciones de droga, pioglitazona). Proporciones de 6β -hidroxicortisol/cortisol en orina medidas en pacientes tratados con pioglitazona indicaron que la pioglitazona no es un inductor fuerte de la enzima CYP3A4.

Glimepirida

La glimepirida es totalmente metabolizada por biotransformación oxidativa después de una dosis ya sea IV u oral. Los metabolitos principales son los ciclohexil hidroxil metil-derivados (M1) y el carboxil-derivado (M2). Se mostró que CYP2C9 estaba involucrada en la biotransformación de la glimepirida en M1. M1 se metaboliza en M2 mediante una o varias enzimas citosólicas. M1, pero no M2, posee alrededor de 1/3 de la actividad farmacológica en comparación con su droga original en un modelo animal; sin embargo no está claro si el efecto de reducción de glucosa de M1 es clínicamente significativo.

Excreción y eliminación

Pioglitazona

Luego de la administración oral, se recupera en orina aprox. un 15% a 30% de la dosis de pioglitazona. La eliminación renal de la pioglitazona es desdobleable y la droga se excreta fundamentalmente como metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayor parte de la dosis oral se excreta en la bilis, ya sea sin modificar o como metabolitos y se elimina en las heces. La vida media sérica de la pioglitazona y la pioglitazona total oscilan entre 3 a 7 horas y 16 a 24 horas respectivamente. La pioglitazona tiene una aclaración aparente, CL_f calculado en 5 a 7 L/h.

Glimepirida

Cuando se administró oralmente la ^{14}C -glimepirida, se recuperó en orina aproximadamente el 60% de la radioactividad total en 7 días y M1 (predominante) y M2 representaron el 80-90% de aquello recuperado en la orina. Aproximadamente el 40% de la radioactividad total se recuperó en las heces y M1 y M2 (predominante) representaron cerca del 70% de lo que se recuperó en las heces. No se recuperó ninguna droga original de la orina ni de las heces. Tras una dosis IV en pacientes, no se observó ninguna excreción biliar de glimepirida o su metabolito M1.

Poblaciones especiales.

Insuficiencia renal

Pioglitazona

La vida media de eliminación sérica de la pioglitazona, M-III y M-IV permanece inalterada en pacientes con incapacidad renal moderada (clearance de creatinina 30 a 60 mL/min) a severa (clearance de creatinina <30 mL/min, si se compara con sujetos normales. No se recomienda ningún ajuste de dosificación en pacientes con disfunción renal.

Glimepirida

Se realizó un estudio con etiqueta abierta y con dosis única en 15 pacientes con discapacidad renal. Se administró glimepirida (3 mg) a 3 grupos de pacientes con diferentes niveles de clearance media (CLCr): (Grupo I, CLCr = 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CLCr = 27,7 mL/min, n = 3) y Grupo III, CLCr = 9,4 mL/min, n=7). Se vio que la glimepirida fue bien tolerada en los 3 grupos. Los resultados indicaron que los niveles séricos de glimepirida disminuyeron al reducirse la función renal. Sin embargo, los niveles séricos de M1 y M2 (niveles AUC medios) aumentaron 2,3 y 8,6 veces del Grupo I al Grupo III. Para la glimepirida no cambió la vida media terminal aparente ($T_{1/2}$), mientras que para M1 y M2 las vidas medias aumentaron al disminuir la función renal. Sin embargo disminuyó la excreción urinaria de M1 más M2 como porcentaje de dosis (44,4%, 21,9% y 9,3% para los Grupos I a III).

Se llevó a cabo asimismo un estudio de titulación con dosis múltiple en 16 pacientes con diabetes tipo 2 y con discapacidad renal utilizando dosis que oscilaban entre 1-8 mg diarios durante 3 meses. Los resultados fueron coherentes con aquellos observados tras las dosis únicas. Todos los pacientes con una CLCr inferior a 22 mL/min tenían un control adecuado de sus niveles de glucosa con un régimen de dosificación de solamente 1 mg diario. Los resultados de este estudio sugieren la administración de una dosis inicial de 1 mg de glimepirida a pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal, y la dosis se puede titular basándose en niveles de glucosa en sangre en ayunas (ver Dosificación y Administración, Poblaciones de pacientes especiales).

Insuficiencia hepática:

Pioglitazona

Comparado con los controles normales, los sujetos con discapacidad de la función hepática (Grado B/C Chile-Pugh) tienen una reducción aproximada del 45% en concentración de pioglitazona y en concentraciones medias totales de pioglitazona, pero ningún cambio en los valores AUC medios.

No se deberá iniciar la terapia con PIOZONE PLUS si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasa en suero (ALT) excediendo en 2,5 veces

EDUARDO TOLLADO
FARMACÉUTICO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14.287
PANALAB S.A. ARGENTINA



por encima del límite superior de la normalidad (Ver Precauciones, General: pioglitazona, Efectos hepáticos).

Glimepirida

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Anclanos

Pioglitazona

En sujetos ancianos sanos, las concentraciones séricas pico de pioglitazona y pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores AUC son levemente mayores y los valores de vida media terminal levemente más largos que para los sujetos más jóvenes. Estos cambios no fueron de una magnitud tal que pudiera considerarse clínicamente importante.

Glimepirida

La comparación de la farmacocinética de glimepirida en pacientes con diabetes tipo 2 \geq 65 años de edad y aquellos $>$ 65 años se realizó en un estudio usando un régimen de dosificación de 6 mg diarios. No hubo diferencias significativas en la farmacocinética de glimepirida entre los dos grupos etarios. Los valores AUC en condición estable para los pacientes mayores fue aprox. 13% inferior a aquellos para los pacientes más jóvenes; el clearance media ajustada al peso para los pacientes mayores fue alrededor de 11% superior a aquella para los pacientes más jóvenes.

Pediátricos

No se realizaron estudios farmacocinéticos del PIOZONE PLUS en pacientes pediátricos.

Género

Pioglitazona

Como monoterapia y en combinación con sulfonilurea, metformina o insulina, la pioglitazona mejoró el control glucémico tanto en varones como en mujeres. La C_{max} media y los valores AUC aumentaron del 20% al 60% en mujeres. En los ensayos clínicos controlados, las reducciones de hemoglobina A1C (A1C) desde el inicio generalmente eran mayores para las mujeres que para los varones (diferencia media promedio en A1C 0,5%). Como se debería individualizar la terapia para cada paciente para lograr un control glucémico, no se recomienda ningún ajuste de dosis basado solamente en el género.

Glimepirida

No hubo diferencias entre varones y mujeres en la farmacocinética de glimepirida al realizar ajuste por diferencias en el peso corporal.

Origen étnico

Pioglitazona

No existen datos farmacocinéticos entre grupos de diferentes etnias.

Glimepirida

No se han realizado estudios farmacocinéticos para evaluar los efectos raciales, pero en estudios de glimepirida controlados con placebo en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico era comparable en blancos (n=536), negros (n=63) e hispánicos (n=63).

Otras poblaciones

Glimepirida

No hubo diferencias importantes en el metabolismo de glimepirida en sujetos identificados como metabolizadores de droga fenotípicamente diferentes por su metabolismo de esparteína. La farmacocinética de glimepirida en pacientes obeso mórbido fue similar a aquella en el grupo de peso normal, salvo por AUC y C_{max} más baja. Sin embargo, puesto que ni la C_{max} ni los valores AUC fueron normalizados para la zona de la superficie corporal, los valores inferiores de AUC y C_{max} para estos pacientes fueron probablemente el resultado de su peso excesivo y no debido a una diferencia en la cinética de la glimepirida.

Interacciones droga-droga

La coadministración de pioglitazona (45mg) y una sulfonilurea (5 mg) administrados oralmente una vez al día durante 7 días no alteró la farmacocinética de condición estable de la glipizida. La glimepirida y la glipizida tienen vías metabólicas similares y están mediadas por CYP2C9; por lo tanto se considera poco probable tanto la interacción droga-droga entre pioglitazona y glimepirida. No se han realizados estudios farmacocinéticos de interacción de droga con DUETACT, aunque se llevaron a cabo tales estudios con los componentes individuales de pioglitazona y glimepirida.

Pioglitazona

Se han estudiado los siguientes fármacos en voluntarios sanos con coadministración de pioglitazona 45 mg una vez al día. A continuación se detallan los resultados:

Anticonceptivos orales: coadministración de pioglitazona (45 mg una vez al día y un anticonceptivo oral (1 mg noretindrona más 0,035 mg etinil-estradiol una vez al día) durante 21 días, resultó en una reducción del 11% y 11-14% en etinil-estradiol AUC (0-24h) y C_{max} respectivamente. No hubo

EDUARDO TELLADO

SECRETARIO

GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14.387
PANALAB S.A. ARGENTINA

cambios significativos en noretindrona AUC (0-24h) y C_{max} . En vista de la alta variabilidad en la farmacocinética del etinil-estradiol, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Midazolam: La administración de pioglitazona durante 15 días seguida por una dosis única de 7,5 mg de almidar de midazolam resultó en una reducción de 26% de AUC y C_{max} en midazolam.

Nifedipina ER: La coadministración de pioglitazona durante 7 días con 30 mg de nifedipina ER administrada oralmente una vez al día durante 4 días a voluntarios masculinos y femeninos, resultó en una proporción de valores medios cuadrados menores (90% CI) para nifedipina inalterada de 0,83% (0,73-0,95) para C_{max} y 0,88 (0,80-0,96) para AUC. En vista de la alta variabilidad en la farmacocinética de la nifedipina, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Ketoconazol: La coadministración de pioglitazona durante 7 días con ketoconazol 200 mg administrado dos veces al día, resultó en una proporción de valores medios cuadrados menores (90% CI) para pioglitazona inalterada de 1,14 (1,06-1,23) para C_{max} y 1,34 (1,26-1,41) para AUC y 1,87 (1,71-2,04) para C_{min} .

Calcio atorvastatina: La coadministración de pioglitazona durante 7 días con calcio atorvastatina 80 mg una vez al día, resultó en una proporción de valores medios cuadrados menores (90% CI) para pioglitazona inalterada de 0,69 (0,57-0,85) para C_{max} , 0,76 (0,65-0,90) para AUC y 0,96 (0,87-1,05) para C_{min} . Para el atorvastatin inalterado, la proporción de valores medios cuadrados menores (90% CI) fue de 0,77 (0,66-0,90) para C_{max} , 0,86 (0,78-0,94) para AUC y 0,92 (0,82-1,02) para C_{min} .

Citocromo P450: Ver Precauciones, Interacciones con drogas, Pioglitazona.

En otros estudios de interacción droga-droga, la pioglitazona no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la fexofenadina, metformina, digoxina, warfarina, ranitidina o teofilina.

Glimepirida

La acción hipoglucémica de las sulfonilureas puede verse potenciada por ciertas drogas, incluyendo drogas antiinflamatorias no esteroideas y otros fármacos que se unen mucho a la proteína, como ser salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, cumarinas, probenecid, inhibidores de la monoamina oxidasa y agentes betabloqueantes (*N.T.: consta una palabra ilegible*). Debido a la interacción potencial con el fármaco entre estas drogas y la glimepirida, deberá observarse de cerca al paciente en cuanto a la hipoglucemia cuando se coadministran estas drogas. En forma inversa, cuando se retiran estas drogas, deberá observarse de cerca al paciente en cuanto a la pérdida del control glucémico.

Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y podrán conducir a la pérdida de control. Estas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoínas, ácido nicotínico, simpatomiméticos e isoniazida. Debido a la potencial interacción con el fármaco entre estas drogas y la glimepirida, deberá observarse de cerca al paciente en cuanto a la pérdida del control glucémico cuando se coadministran estas drogas. En forma inversa, cuando se retiran estas drogas, deberá observarse de cerca al paciente en cuanto a la hipoglucemia.

Aspirina: La coadministración de aspirina (1 g tres veces al día diariamente) y glimepirida llevó a una reducción del 34% en los AUC medios de glimepirida y por lo tanto a un 34% de incremento en la CVI media. La C_{max} media tuvo una disminución del 4%. Las concentraciones de glucosa en sangre y de C-peptidos en suero no se vieron afectadas y no se informaron síntomas de hipoglucemia. Los datos conclusión de los ensayos clínicos no mostraron evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con administración concurrente no controlada de aspirina y otros salicilatos.

Simetidina/Ranitidina: La coadministración ya sea de cimetidina (800 mg una vez al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día) con una dosis única oral de 4 mg de glimepirida no modificó significativamente la absorción y la disposición de la glimepirida, no viendo diferencias en la sintomatología hipoglucémica. Los datos conclusión de los ensayos clínicos no indicaron evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concurrente no controlada de antagonistas H₂-receptores.

Propranolol: La administración concomitante del propranolol (40mg tres veces al día) y glimepirida aumentó en forma significativa C_{max} , AUC y $T_{1/2}$ de glimepirida en 23%, 22% y 15% respectivamente, aumentando la CVI en un 18%. Sin embargo no se modificó la recuperación de M1 y M2 de la orina. Las respuestas farmacodinámicas a la glimepirida fueron casi idénticas en sujetos normales recibiendo propranolol y placebo. Los datos conclusión de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 no indicaron evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concurrente no controlada de betabloqueantes. Sin embargo, si se usan betabloqueantes, deberá tenerse cuidado y se deberá advertir a los pacientes acerca del potencial hipoglucémico.

EDUARDO LELLADO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14.287
PANALAB S.A. ARGENTINA

Warfarina: La administración concomitante de glicemipirida (4 mg una vez al día) no modificó las características farmacocinéticas de los enantiómeros R- y S-warfarina tras la administración de una dosis única (25mg) de warfarina racémica a sujetos sanos. No se observaron cambios en la unión proteica plasmática de warfarina. El tratamiento con glicemipirida resultó en una disminución leve, pero estadísticamente significativa, en la respuesta farmacodinámica a la warfarina. Las reducciones en la zona media bajo la curva del tiempo de protrombina (PT) y los valores PT máximos durante el tratamiento con glicemipirida fueron muy escasas (3m, 3% y 9,9% respectivamente) y es poco probable que fueran clínicamente importantes.

Ramipril: Las respuestas de la glucosa sérica, la insulina, C-peptido y glucagón a 22 mg de glicemipirida no se vieron afectadas por la coadministración de ramipril (un inhibidor ACE) 5 mg una vez al día en sujetos normales. No se informaron síntomas hipoglucémicos. Los datos conclusión de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concurrente no controlada de inhibidores ACE.

Miconazol: Se informó de Interacción potencial entre el miconazol oral y los agentes hipoglucémicos orales resultantes en hipoglucemia severa. Se desconoce si esta interacción también ocurre con las preparaciones endovenosas, tópicas o vaginales de miconazol. Existe una interacción potencial de glicemipirida con los inhibidores (p.ej. fluconazol) e inductores (p.ej. rifampicina) de citocromo P450 2C9.

Aunque no se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con glicemipirida, los datos conclusión de los ensayos clínicos no mostraron ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concurrente no controlada de los bloqueantes de los canales de calcio, estrógenos, fibratos, NSAIDS, inhibidores de la HMG CoA reductasa, sulfonamidas u hormonas de la tiroides.

Posología y forma de administración

El uso de una terapia antihiper glucémica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debería individualizarse sobre la base de la efectividad y la tolerabilidad. El no observar el régimen adecuado de dosificación podría precipitar la hipoglucemia.

Recomendaciones sobre Dosificación:

La selección de la dosis inicial de PIOZONE PLUS se debería basar en el régimen corriente de pioglitazona y/o sulfonilurea del paciente. Aquellos pacientes con mayor sensibilidad a las drogas antihiper glucémicas deberán ser cuidadosamente monitoreados durante el ajuste del fármaco. Se recomienda administrar una sola dosis una vez al día con la primera comida principal.

Dosis inicial para pacientes con monoterapia de glicemipirida.

Basado en la dosis inicial usual de pioglitazona (15 mg o 30 mg diarios) se puede comenzar con PIOZONE PLUS 30/2 o 30/4, una vez al día, ajustándose luego de determinar la suficiencia de la respuesta terapéutica.

Para los pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción sistólica, ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, Poblaciones de Pacientes Especiales.

Dosis inicial para pacientes tomando monoterapia de pioglitazona

Basado en la dosis de inicio usual de glicemipirida (1 mg o 2 mg una vez al día) y pioglitazona 15 mg o 30 mg, se puede comenzar con PIOZONE PLUS 30/2, una vez al día y ajustar luego de determinar la suficiencia de la respuesta terapéutica.

Para los pacientes que actualmente no toman glicemipirida y que puedan tener una mayor sensibilidad a la hipoglucemia, ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, Poblaciones de Pacientes Especiales.

Dosis inicial para pacientes que cambian de una terapia combinada de pioglitazona más glicemipirida como comprimidos separados.

Se puede comenzar con PIOZONE PLUS 30/2 o 30/4, basados en una dosis de pioglitazona y glicemipirida que ya se ha tomado. Los pacientes que no son controlados con 15 mg de pioglitazona en combinación con glicemipirida deberán ser cuidadosamente monitoreados cuando cambian a PIOZONE PLUS.

Dosis inicial para pacientes tomando una monoterapia de sulfonilurea diferente o que cambian de una terapia combinada de pioglitazona más una sulfonilurea diferente (p.ej. gliburida, glipizida, clorpropamida, tobutamida, acetohexamida).

No existe ninguna relación de dosificación exacta entre la glicemipirida y otros agentes de sulfonilurea. Por lo tanto, basado en la dosis de inicio máxima de 2 mg de glicemipirida, debería

EDUARDO DELLAGO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14287
PALMARIAS ARGENTINA



limitarse inicialmente a PIOZONE PLUS 30/2, una vez al día, ajustándose después de determinar la suficiencia de la respuesta terapéutica.

Cualquier cambio en la terapia diabética se debería realizar con cuidado y monitorear de forma adecuada puesto que puede haber cambios en el control glucémico. Debería observarse cuidadosamente a los pacientes respecto de hipoglucemia (1-2 semanas) al transferirlos a PIOZONE PLUS, especialmente desde sulfonilureas con mayor vida media (p.ej. clorpropamida) debido al probable efecto coincidente de la droga.

Se debería dar suficiente tiempo para determinar la suficiencia de la respuesta terapéutica. Idealmente, las respuestas a la terapia se deberían evaluar usando A1C, que es un mejor indicador de control glucémico a largo plazo que FPG solo. A1C refleja la glucemia a lo largo de los últimos dos a tres meses. En el uso clínico, se recomienda que los pacientes sean tratados con PIOZONE PLUS por un período de tiempo adecuado para evaluar el cambio en A1C (8 a 12 semanas) salvo que se deteriorara el control glucémico según medido por FPG.

Poblaciones de pacientes Especiales:

No se recomienda PIOZONE PLUS para su uso en embarazo, madres lactantes o para su uso en pacientes pediátricos.

En los pacientes ancianos, debilitados o mal alimentados, o en pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosificación inicial, los aumentos de dosis y la dosificación de mantenimiento de PIOZONE PLUS debería ser conservadora para evitar reacciones hipoglucémicas. Estos pacientes deberían comenzar tomando 1 mg de glimepirida antes de prescribirseles PIOZONE PLUS. Durante el inicio de la terapia con PIOZONE PLUS y cualquier ajuste subsiguiente en la dosis, se deberán observar cuidadosamente los pacientes respecto de hipoglucemia (ver Precauciones, general: Glimepirida, Hipoglucemia).

No se deberá iniciar una terapia con PIOZONE PLUS si el paciente indica evidencia clínica de una enfermedad hepática activa o mayor niveles de transaminasa sérica (ALT mayor a 2,5 veces el límite superior a la normalidad) al iniciar la terapia (ver Precauciones, general: pioglitazona, Efectos Hepáticos y Farmacología Clínica, Poblaciones Especiales, Insuficiencia Hepática: pioglitazona). Se recomienda monitoreo de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con PIOZONE PLUS y periódicamente después de ello (ver Precauciones, General: pioglitazona, efectos hepáticos y Precauciones, tests de laboratorio).

La dosis mínima aprobada de la terapia con PIOZONE PLUS se debería prescribir a los pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción sistólica recién después de haber tolerado bien una titulación de 15 mg a 30 mg de pioglitazona. En caso de ser necesario un ajuste posterior de la dosis, se deberán monitorear cuidadosamente los pacientes en cuanto a aumento de peso, edema o señales y síntomas de exacerbación de CHF (ver Advertencias, Pioglitazona, insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos).

Dosis máxima recomendada

PIOZONE PLUS está disponible como una formulación de pioglitazona 30 mg + 2 mg de glimepirida o una pioglitazona 30 mg + 4 mg de glimepirida para administración oral. La dosis diaria máxima recomendada para pioglitazona es de 45 mg y la máxima dosis diaria recomendada para glimepirida es de 8 mg.

Por lo tanto no se deberá administrar PIOZONE PLUS, más de una vez al día en ninguna de las presentaciones de comprimidos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Pioglitazona o la Glimepirida, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas, o a cualquiera de los componentes del producto.

Cetoacidosis diabética, con o sin coma. Esta condición debería tratarse con insulina.

Advertencias

Glimepirida

ADVERTENCIA ESPECIAL O MAYOR RIESGO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.

Se informó que la administración de drogas hipoglucémicas orales está asociada a una mayor mortalidad cardiovascular, comparada con el tratamiento con dieta solamente o dieta más insulina. Esta advertencia se basa en el estudio realizado por el Programa Universitario de Grupos de Diabetes (UGDP), un ensayo clínico a largo plazo diseñado para evaluar la efectividad de drogas reductoras de la glucosa en la prevención o retraso de complicaciones vasculares en pacientes con diabetes no-insulino-dependiente. El estudio abarcó 823 pacientes que fueron asignados en forma randomizada a uno de cuatro grupos de tratamiento (Diabetes 19 sup, 2:737-830,1970).

EDUARDO PALMA
FARMACÉUTICO
20004

GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14.277
PANALAB S.A. ARGENTINA



UHDP informó que los pacientes tratados durante 5 a 8 años con dieta más una dosis fija de tolbutamida (1,5 g por día) tenían una tasa de mortalidad cardiovascular de aprox. 2-1/2 veces de aquella de los pacientes tratados solamente con dieta. No se observó un aumento significativo en la mortalidad total, pero el uso de la tolbutamida se discontinuó basado en el aumento de la mortalidad cardiovascular, limitando así la oportunidad del estudio de mostrar un aumento en la mortalidad general. A pesar de la controversia respecto de la interpretación de estos resultados, los hallazgos del estudio de UGDP ofrecen una base adecuada para esta advertencia. Se le deberá informar al paciente de los riesgos potenciales y de las ventajas de glimepirida comprimidos y de modos de terapia alternativos.

Aunque solamente se incluyó en este estudio una droga en la clase de sulfonilureas (tolbutamida), es prudente desde un punto de vista de la seguridad, considerar que esta advertencia también se podrá aplicar a otras drogas hipoglucémicas orales en esta clase, en vista de sus similitudes en el modo de acción y la estructura química.

Pioglitazona

Insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos:

La pioglitazona, como otros diazolidinedionas, puede causar retención de líquido si se usa sola o en combinación con otros agentes antidiabéticos, incluyendo insulina. La retención de líquido puede llevar a o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Deberá observarse a los pacientes en cuanto a señales y síntomas de insuficiencia cardíaca (ver Información para Pacientes). Deberá discontinuarse la pioglitazona en caso de presentarse cualquier deterioro en la condición cardíaca. Durante los ensayos clínicos de preaprobación no se estudiaron pacientes con condición cardíaca Clase III y IV de la Asociación Nueva York del Corazón (NYHA); la pioglitazona no se recomienda en estos pacientes (ver PRECAUCIONES, General; pioglitazona, Cardiovascular).

Precauciones

General:

Pioglitazona

La pioglitazona ejerce su efecto antihiperoglucémico solamente en presencia de la insulina. Por lo tanto no se debería usar PIOZONE PLUS en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia: Los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucémicos orales pueden estar expuestos al riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesaria una reducción en la dosis del agente concomitante.

Cardiovascular: En los ensayos clínicos de EEUU controlados con placebo que excluyen a pacientes con una condición cardíaca de la Clase III y IV de la Asociación Nueva York del Corazón, la incidencia de eventos adversos cardíacos serios relacionados con la expansión del volumen no era mayor en los pacientes tratados con pioglitazona como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o metformina vs. Los pacientes tratados con placebo. En los estudios de combinación con insulina, una pequeña cantidad de pacientes con una historia de enfermedad cardíaca preexistente desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva al ser tratada con pioglitazona en combinación con insulina (ver Advertencia, pioglitazona, Insuficiencia cardíaca y otros Efectos Cardíacos). Los pacientes con una condición cardíaca de la Clase III y IV de la Asociación Nueva York del Corazón no se estudiaron en ensayos clínicos de preaprobación. La pioglitazona no está indicada en pacientes con condición cardíaca Clase III o IV de NYHA.

En la experiencia pos-marketing con pioglitazona, se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tanto con y sin enfermedad cardíaca previamente conocida.

Edema: En todos los ensayos clínicos en los EEUU, se informó edema con mayor frecuencia en pacientes tratados con pioglitazona que en pacientes tratados con placebo y parece estar relacionado con la dosis (ver Reacciones Adversas, pioglitazona). En experiencia pos-marketing se han recibido informes de inicio o empeoramiento de edema. Deberá usarse PIOZONE PLUS con cuidado en pacientes con edema.

Aumento de peso: Se observó aumento de peso relacionado con la dosis, con pioglitazona solo y en combinación con otros agentes hipoglucémicos. El mecanismo del aumento de peso no está claro, pero probablemente involucra una combinación de retención de líquido y acumulación de grasa.

Ovulación: La terapia con pioglitazona, así como otras tiazolidinedionas, podrán causar ovulación en algunas mujeres anovulatorias premenopáusicas. De tal modo, debería recomendarse la anticoncepción adecuada en mujeres premenopáusicas tomando PIOZONE

EDUARDO TELLADO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA TECNICA
DIRECTORA
M.N. 14287
PANALAB S.A. ARGENTINA



PLUS. Este posible efecto no ha sido investigado en estudios clínicos, de modo que se desconoce la frecuencia de esta presentación.

Hematológicas: A lo largo de los estudios clínicos con pioglitazona, los valores medios de hemoglobina se redujeron en 2% a 4% en pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios ocurrieron básicamente dentro de las primeras 4 a 12 semanas de terapia y permanecieron relativamente constantes luego de ello. Estos cambios pueden estar relacionados con un mayor volumen de plasma y latamente se asociaron a ningún efecto clínico hematológico importante (ver Reacciones Adversas, Anormalidades de Laboratorio, pioglitazona, Hematológicas). PIOZONE PLUS puede causar reducciones en la hemoglobina y los hematocritos.

Efectos hepáticos: en estudios clínicos de preaprobación en todo el mundo se trataron más de 4500 sujetos con pioglitazona. En estudios clínicos en los EEUU, 4700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron pioglitazona. En los estudios clínicos no hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por la droga ni aumento de los niveles de ALT.

Durante ensayos clínicos de preaprobación en los EEUU, controlados con placebo, un total de 4 de 1526 (0,26%) pacientes tratados con pioglitazona y 2 de 793 (0,25%) pacientes tratados con placebo tenían valores ALT ≥ 3 veces por encima del límite superior de la normalidad. Las elevaciones ALT en pacientes tratados con pioglitazona se podían revertir y no estaban claramente relacionados con la pioglitazona.

En experiencia pos-marketing con pioglitazona, se han recibido informes de hepatitis y de elevaciones de las enzimas hepáticas a 3 o más veces por encima del límite superior de la normalidad. Estos informes muy raramente involucraron insuficiencia hepática con y sin resultado fatal, aunque no se han establecido decesos.

Estando pendiente la disponibilidad de los resultados de ensayos clínicos adicionales grandes, de largo plazo, así como datos de seguridad pos-marketing adicionales sobre pioglitazona, se recomienda que los pacientes tratados con PIOZONE PLUS se sometan a un monitoreo periódico de las enzimas hepáticas.

Los niveles de suero ALT (aminotransferasa alanina) se deberán evaluar antes de iniciar la terapia con PIOZONE PLUS en todos los pacientes y periódicamente después de ello según el criterio clínico del profesional sanitario. También se deberán obtener tests de la función hepática para los pacientes en caso de presentarse síntomas que sugieran disfunción hepática, p.ej. náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura. La decisión si hacer continuar al paciente con la terapia de PIOZONE PLUS debería estar guiada por un criterio clínico al estar pendiente las evaluaciones de laboratorio. En caso de observarse ictericia, deberá discontinuarse la terapia con el fármaco.

No deberá iniciarse la terapia con PIOZONE PLUS si el paciente muestra evidencia clínica de una enfermedad hepática activa o si los niveles ALT exceden en 2,5 veces el límite superior de la normalidad. Los pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas (niveles ALT a 1 a 2,5 veces el límite superior de la normalidad) en la línea basal o en cualquier momento durante la terapia con PIOZONE PLUS deberán ser evaluados para determinar la causa del aumento de las enzimas hepáticas. Deberá procederse con precaución con el inicio o la continuación de la terapia con PIOZONE PLUS en pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas, incluyendo un seguimiento clínico adecuado que puede incluir un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas. En caso de existir aumento de los niveles de las transaminasas séricas (ALT > 2,5 veces el límite superior de la normalidad), deberán evaluarse con mayor frecuencia tests de la función hepática hasta que los niveles vuelvan a los valores normales o anteriores al tratamiento. Si los niveles ALT excedieran en 3 veces el límite superior de la normalidad, se debería repetir el test lo antes posible. Si los niveles ALT permanecen > 3 veces el límite superior de la normalidad o si el paciente está con ictericia, deberá discontinuarse la terapia con PIOZONE PLUS.

General:

Glimepirida

Hipoglucemia: Todas las drogas sulfonilureas son capaces de producir hipoglucemia severa. Son importantes la selección adecuada del paciente, la dosificación y las instrucciones, a fin de evitar episodios de hipoglucemia. Los pacientes con discapacidad en la función renal podrán tener mayor sensibilidad al efecto reductor de la glucosa que tiene la glimepirida. Se recomienda una dosis inicial de 1 mg de glimepirida una vez al día seguida por una titulación de dosis adecuada en esos pacientes (ver Dosificación y Administración, Poblaciones de pacientes especiales). Los pacientes debilitados o mal alimentados, y aquellos con insuficiencia adrenal, pituitaria o hepática, son especialmente susceptibles a la acción hipoglucémica de las drogas reductoras de la glucosa.

[Handwritten signature]

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
N.º 14.287
PANAMA S.A. ARGENTINA

La hipoglucemia podrá ser de difícil reconocimiento en los ancianos y en gente que toma drogas beta-adrenérgicas bloqueantes u otros agentes simpatoérgicos. Es más probable que la hipoglucemia ocurra con una ingesta calórica deficiente, luego del ejercicio severo o prolongado, cuando se ingiere alcohol o cuando se usa más de una droga reductora de la glucosa. El uso combinado de la glimepirida con insulina o metformina puede aumentar el potencial de hipoglucemia.

Pérdida de control de la glucosa en sangre: cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen diabético está expuesto al stress como ser fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir una pérdida de control. La efectividad de cualquier droga hipoglucémica oral, incluyendo PIOZONE PLUS, para reducir la glucosa en sangre a un nivel deseado, disminuye en muchos pacientes a lo largo de un periodo de tiempo, que puede deberse a la progresión de la severidad de la diabetes o a una capacidad disminuida de respuesta a la droga.

Tests de Laboratorio

Las mediciones de FPG y A1C deberán realizarse periódicamente para monitorear el control glucémico y la respuesta terapéutica a PIOZONE PLUS.

Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio de la terapia con PIOZONE PLUS en todos los pacientes y periódicamente después de ello según el criterio clínico del profesional de la salud (ver PRECAUCIONES, General: pioglitazona, Efectos hepáticos. REACCIONES ADVERSAS, Anormalidades de Laboratorio, pioglitazona, niveles de transaminasa sérica).

Información para pacientes.

Se les debería indicar a los pacientes la importancia de observar las instrucciones dietarias, un programa regular de ejercicios y tests regulares de glucosa en sangre y A1C. Durante los periodos de stress, como ser fiebre, trauma, infección o cirugía, podrán modificarse los requerimientos de medicación y debería recordárseles a los pacientes que consulten inmediatamente al médico. También se les debería informar a los pacientes de los riesgos potenciales y las ventajas de PIOZONE PLUS y de las formas de terapia alternativas.

Antes de iniciar la terapia con PIOZONE PLUS, deberá explicárseles a los pacientes y a los miembros responsables de la familia los riesgos de la hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, así como las condiciones que predisponen su desarrollo (ver Precauciones, General de pioglitazona y glimepirida, hipoglucemia). La terapia combinada de PIOZONE PLUS con otros agentes antihiperglucémicos también pueden causar hipoglucemia.

Los pacientes que sufran un rápido aumento de peso o edema, o que desarrollen falta respiratoria y otros síntomas de insuficiencia cardíaca mientras están medicados con PIOZONE PLUS, deberían informar estos síntomas de inmediato a su médico.

Los pacientes deberán saber que los tests de sangre para conocer la función hepática se harán antes de iniciar la terapia y periódicamente después de ello según el criterio clínico del profesional de la salud. Deberá indicarse a los pacientes que pidan asesoramiento médico inmediato respecto de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura que no tuvieran explicación.

La terapia con una tiazolidinediona, incluyendo el componente de pioglitazona activo de PIOZONE PLUS comprimido, podrá resultar en ovulación en algunas mujeres anovulatorias premenopáusicas. Como resultado de ello, estas pacientes podrán estar ante un mayor riesgo de embarazo mientras están tomando PIOZONE PLUS. Aún no se ha estudiado en estudios clínicos el efecto posible, de modo que se desconoce la frecuencia de esta ocurrencia. De tal modo, debería recomendarse una anticoncepción adecuada en las mujeres premenopáusicas. Las pacientes que quedan embarazadas mientras que toman PIOZONE PLUS o que están programando un embarazo, deberían ser aconsejadas para que conversen con su médico acerca de un régimen adecuado para mantener el control glucémico apropiado. (ver precauciones, Embarazo: Categoría de Embarazo C).

Se les debería decir a los pacientes que tomen una dosis única de PIOZONE PLUS una vez al día con la primera comida principal, indicándoles que solamente podrán realizar cambios en la dosificación solamente si se lo prescribe su médico (ver Dosificación y Administración, Dosis máxima recomendada).

Interacciones entre drogas.

Pioglitazona

Los estudios in vivo de interacción droga-droga han sugerido que la pioglitazona puede ser un inductor más débil de CYP 450 isoforma sustrato 3A4 sustrato.

Glimepirida:

(Ver Farmacología Clínica, interacciones droga-droga, Glimepirida).

EDUARDO TELLA
DIRECTOR TÉCNICO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 4207
PANALAB S.A. ARGENTINA



Carcinogénesis, mutagénesis, incapacidad de la fertilidad.

No se han llevado a cabo estudios en animales con PIOZONE PLUS. Los siguientes datos se basan en hallazgos en estudios realizados con pioglitazona o glimepirida individualmente.

Pioglitazona.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad, de dos años, en ratas machos y hembras, 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 la droga en ningún órgano salvo la vejiga urinaria. Se observaron neoplasmas celulares transitorios benignos y/o malignos en las ratas machos a 4 mg/kg/día y más (aprox. igual a la dosis oral humana máxima recomendada en mg/m²). Se realizó un estudio de carcinogenicidad, de dos años, en ratas machos y hembras con una dosis oral de hasta 100 mg/kg (aproximadamente 11 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m²). No se observaron tumores inducidos por el fármaco en ningún órgano.

La pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, incluyendo el ensayo bacteriano Ames, un ensayo de mutación genética de células de mamíferos (CHO/PRET y AS52/XPRO), un ensayo in vitro de citogenética usando células CHL, un ensayo de síntesis de ADN no programado y un ensayo in vivo de micronúcleos.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en las ratas machos y hembras con dosis orales de hasta 40 mg/kg de pioglitazona diarios antes de y durante el apareamiento y la gestación (aprox. 9 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m²).

Glimepirida.

Los estudios en ratas con dosis de hasta 5000 ppm con alimentación completa (aprox. 340 veces la dosis humana máxima recomendada, basada en área de superficie) durante 30 meses no mostró ninguna evidencia de carcinogénesis. En los ratones, la administración de glimepirida durante 24 meses resultó en un aumento en la formación de adenoma pancreático benigno que estaba relacionado con el fármaco y se considera que es el resultado de la estimulación pancreática crónica. La dosis sin efecto para la formación de adenoma en ratones en este estudio fue de 320 ppm con alimentación completa, o 46-54 mg/kg peso corporal/día. Esto es cerca de 35 veces la dosis humana máxima recomendada de 8 mg una vez al día basado en el área de superficie.

La glimepirida no fue mutagénica en una batería de estudios de mutagenicidad in vitro e in vivo (test de Ames, mutación celular somática, aberración cromosomal, síntesis de ADN no programada, test de micronúcleos en ratones).

No hubo efecto de glimepirida sobre la fertilidad de ratones machos en animales expuestos a hasta 2500 mg/kg peso corporal (> 1.700 veces la dosis humana máxima recomendada basada en el área de superficie). La glimepirida no tuvo efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras administradas con hasta 4000 mg/kg peso corporal (aprox. 4000 veces la dosis humana máxima recomendada basada en área de superficie).

Toxicología animal.

Pioglitazona.

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

Glimepirida.

Se observaron valores reducidos de glucosa sérica y degranulación de las células beta pancreáticas en perros beagle expuestos a 320 mg de glimepirida/kg/día durante 12 meses (aprox. 1000 veces la dosis humana recomendada basada en área de superficie). No se observó la formación de tumores en ningún órgano. Un perro hembra y uno macho desarrollaron cataratas subcapsulares bilaterales. Los estudios no GLP indicaron que no era probable que la glimepirida exacerbara la formación de cataratas. La evaluación del potencial co-cataratogénico de la glimepirida en varios modelos de ratas diabéticas y con cataratas fue

[Handwritten signature]
 GABRIELA PALMA
 DIRECTORA TÉCNICA
 PANALAB S.A.

GABRIELA PALMA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 17.287
 PANALAB S.A. ARGENTINA



negativa, no habiendo efectos adversos de la glimepirida en el metabolismo de las lentes oculares bovinas en cultivos de órganos.

Embarazo: Categoría de Embarazo C.

Como la información actual sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian a una mayor incidencia de anomalías congénitas, así como una mayor mortalidad y morbilidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan usar insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más normales posible. No se debería usar PIOZONE PLUS durante el embarazo salvo que el potencial beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con PIOZONE PLUS o sus componentes individuales. No se han llevado a cabo estudios en animales con los productos combinados en PIOZONE PLUS. Los siguientes datos se basan en hallazgos en estudios realizados con pioglitazona o glimepirida individualmente.

Pioglitazona:

La Pioglitazona no fue teratogénica en ratas con dosis orales de hasta 80 mg/kg o en conejos a los que se administraron hasta 160 mg/kg durante organogénesis (aprox. 17 y 40 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m², respectivamente). Se observaron embriotoxicidad y partos retrasados (según evidenciado por mayor cantidad de pérdidas pos-implante, desarrollo retrasado y pesos reducidos de los fetos) en ratas con dosis orales de 40 mg/kg/día y más (aprox. 40 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m²). No se observó toxicidad funcional ni de comportamiento en las crías de las ratas. En conejos, se observó embriotoxicidad con una dosis oral de 160 mg/kg (aprox. 40 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m²). Se observó desarrollo posnatal retrasado, atribuido a un menor peso corporal, en las crías de ratones con dosis orales de 10 mg/kg y más durante periodos de gestación retrasada y de lactancia (aprox. 2 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en mg/m²).

Glimepirida

Efectos teratogénicos: La glimepirida no produjo efectos teratogénicos en ratas expuestas oralmente a hasta 400 mg/kg peso corporal (aprox. 4000 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en área de superficie) ni en ratones expuestos a hasta 32 mg/kg peso corporal (aprox. 60 veces la dosis oral humana máxima recomendada basada en área de superficie). Se vio que la glimepirida está asociada a la muerte fetal intrauterina en ratas a las que se administraron dosis de solo 50 veces la dosis humana basada en área de superficie y en conejos a los que se les administraron dosis bajas de 0,1 veces la dosis humana basada en área de superficie. Esta fetotoxicidad, observada solamente con dosis inductoras de la hipoglucemia materno, se notó de modo similar con otras sulfonilureas y se cree que está directamente relacionado con la acción farmacológica (hipoglucémica) de la glimepirida.

Efectos no teratogénicos: En algunos estudios en ratas, las crías de madres expuestas a niveles altos de glimepirida durante el embarazo la lactancia, desarrollaron deformaciones esqueléticas, consistiendo en acortamiento, engrosamiento y curvatura del húmero durante el período posnatal. Se observaron concentraciones significativas de glimepirida en el suero y en la leche de la mama de las madres, como asimismo en el suero de las crías. Se determinó que estas deformaciones óseas eran resultado de la lactancia de madres expuestas a la glimepirida.

Se informó hipoglucemia severa prolongada (4 a 10 días) en neonatos nacidos de madres que estaban recibiendo una droga sulfonilurea al momento del parto. Esto se informó con mayor frecuencia con el uso de agentes con vidas medias prolongadas. Las pacientes que están programando un embarazo deberían consultar a su médico y se recomienda que cambien por insulina por todo el transcurso del embarazo y la lactancia.

Madres lactantes.

No se han realizado estudios con los componentes combinados de PIOZONE PLUS. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, la pioglitazona fue secretada en la leche de las ratas lactantes y se observaron concentraciones significativas de glimepirida en el suero y la leche de mama de las madres y el suero de las crías. Se desconoce si la pioglitazona o la glimepirida son secretadas en la leche humana. Sin embargo, otras sulfonilureas son excretadas en la leche humana. A causa de que pueda existir un potencial de hipoglucemia en niños lactantes y por los efectos en animales lactantes, no se debería administrar PIOZONE PLUS a una mujer que esté amamantando. Si se discontinúa PIOZONE PLUS y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa en sangre, debería

EDUARDO TELLADO
DIRECTOR GENERAL

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14.287
PANALAB S.A. ARGENTINA

considerarse la terapia con insulina (ver Precauciones, Embarazo: Embarazo Categoría C, Glimpirida, Efectos no teratogénicos).

Uso pediátrico.

No se ha establecido la efectividad y la seguridad de PIOZONE PLUS en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos.

Pioglitazona

Se sabe que la glimepirida se excreta sustancialmente por el riñón y que el riesgo de las reacciones tóxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con discapacidad en su función renal. Como es más probable que los pacientes ancianos tuviesen una función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de la dosificación y podría ser de utilidad monitorear la función renal.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a la acción hipoglucémica de los fármacos reductores de la glucosa. En los pacientes ancianos, debilitados o mal alimentados, o en pacientes con insuficiencia renal y hepática, la dosificación inicial, los aumentos en las dosis y la dosificación de mantenimiento deberían ser conservadores, basado en los niveles de glucosa en sangre anteriores a y después de la iniciación del tratamiento a fin de evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en los ancianos y en gente que está tomando drogas β-adrenérgicas bloqueantes u otros agentes simpatolíticos (ver Farmacología Clínica, Poblaciones Especiales, Insuficiencia renal: Glimpirida, Precauciones, General: Glimpirida, Hipoglucemia; y Dosificación y Administración, Poblaciones de Pacientes Especiales).

Reacciones adversas

Los eventos adversos informados en por lo menos el 5% de los pacientes en los estudios clínicos controlados de 16 semanas entre placebo más una sulfonilurea y pioglitazona (15 mg y 30 mg combinado) más tratamiento con sulfonilurea, fueron la infección del tracto respiratorio superior (15,5% y 16,6%), daño accidental (8,6% y 3,5%) y edema/edema periférico combinado (2,1% y 7,2%) respectivamente.

Pioglitazona.

La mayoría de los eventos clínicos adversos eran similares entre los grupos tratados con pioglitazona en combinación con una sulfonilurea y aquellos tratados con una monoterapia de pioglitazona. Se informaron otros eventos adversos en al menos 5% de los pacientes en estudios clínicos controlados entre placebo y monoterapia con pioglitazona incluyendo mialgia (2,7% y 5,4%), problema dentales (2,3% y 5,3%), diabetes mellitus agravada (8,1% y 5,1%) y faringitis (0,8% y 5,1%) respectivamente.

En los estudios de monoterapia, se informó edema para el 4,8% (con dosis de 7,5 mg a 45 mg) de los pacientes tratados con pioglitazona versus el 1,2% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estos eventos se consideraron leves o moderados en intensidad (ver precauciones, general: pioglitazona, Edema).

Glimpirida:

Los eventos adversos que ocurrieron en ensayos clínicos controlados con placebo y monoterapia con glimepirida, que no fueran hipoglucemia, cefalea y náuseas, incluyeron asimismo mareos (0,3% y 1,7%) y astenia (1,0% y 1,6%) respectivamente.

Reacciones gastrointestinales: con glimepirida se informaron vómitos, dolor gastrointestinal y diarrea, pero la incidencia en los ensayos controlados con placebo fue inferior al 1%. En pocos casos podrá haber un incremento en los niveles enzimáticos hepáticos. En instancias aisladas con sulfonilureas, incluyendo glimepirida, se ha informado discapacidad de la función hepática (p.ej. con colestasia e ictericia), como asimismo hepatitis, que también podrá ocasionar insuficiencia hepática.

Reacciones dermatológicas: Reacciones alérgicas de piel, p.ej. prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopapulares ocurren en menos del 1% de los pacientes tratados con glimepirida. Estas pueden ser transitorias y pueden desaparecer a pesar de continuar usando glimepirida. Si persistieran o empeoraran estas reacciones a la hipersensibilidad, deberá discontinuarse la droga. Reacciones a la fotosensibilidad, porfiria cutánea tarda y vasculitis alérgica han sido informadas con sulfonilureas.

Reacciones metabólicas: Con sulfonilureas se informaron reacciones hepáticas de porfiria y reacciones del tipo de disulfiram; sin embargo, aún no se han informado casos con glimepirida comprimidos. Con glimepirida y todas las demás sulfonilureas se informaron casos de hiponatremia, la mayoría de las veces en pacientes que toman otras medicaciones o que tienen estados clínicos que se sabe causan hiponatremia o una mayor liberación de hormonas

EDUARDO TELLADO

GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 11.287
PANALAB S.A. ARGENTINA



antidiuréticas. Con ciertas otras sulfonilureas se informó el síndrome de secreción de hormona antidiurética inadecuada (SIADH) y se sugirió que estas sulfonilureas podrían aumentar la acción periférica (antidiurética) de ADH y/o aumentar la liberación de ADH.

Reacciones hematológicas: con las sulfonilureas se informó leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y pancitopenia.

Otras reacciones: Con el uso de glibeipirida puede ocurrir acomodación y/o visión borrosa. En los ensayos de glibeipirida controlados con placebo, la incidencia de la visión borrosa con placebo fue del 0,7% y con glibeipirida del 0,4%. Se piensa que esto se debe a cambios de la glucosa en sangre, pudiendo ser más pronunciados cuando al inicio del tratamiento. También se ve esta condición en pacientes diabéticos no tratados, pudiendo realmente reducirse con el tratamiento.

Anormalidades de Laboratorio.

Pioglitazona

Hematológicas: La pioglitazona puede ocasionar reducciones en la hemoglobina y en los hematocrito. La reducción de hemoglobina y hematocrito con pioglitazona parece estar relacionada con la droga. En todos los estudios clínicos, los valores medios de la hemoglobina disminuyeron en 2% a 4% en pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas, permaneciendo relativamente estables después de ello. Estos cambios pueden estar relacionados a un mayor volumen plasmático asociado con la terapia de pioglitazona y raramente se han asociado a ningún efecto clínico hematológico importante (ver precauciones, General: hidrocloreuro de Pioglitazona, Hematológicos).

Niveles de transaminasa sérica: Durante todos los estudios clínicos en los EEUU, 14 de 4780 (0,30%) pacientes tratados con pioglitazona tenían valores ALT \geq 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento. Todos los pacientes con valores de seguimiento tuvieron aumentos en ALT reversibles. En la población de pacientes tratados con pioglitazona, los valores medios para la bilirrubina, AST, ALT, fosfatasa alcalina y GGT disminuyeron en la visita final comparado con el inicio. Menos de 0,9% de pacientes tratados con pioglitazona fueron retirados de los ensayos clínicos en los EEUU debido a tests de función hepática anormal.

En los ensayos clínicos de preaprobación, no hubo casos de reacciones idiosincráticas a la droga que llevaran a insuficiencia hepática (ver precauciones, general: pioglitazona, Efectos hepáticos).

Niveles de CPK: Durante los tests requeridos de laboratorio en ensayos clínicos con pioglitazona, se observaron temporalmente mayores niveles, esporádicos, de la creatina fosfoquinasa (CPK). En 9 pacientes se observó un aumento aislado a más de 10 veces el límite superior de la normalidad (valores de 2150 a 11400 IU/L). Seis de estos pacientes continuaron recibiendo pioglitazona, dos pacientes habían terminado de recibir la medicación del estudio al momento de su elevado valor y un paciente discontinuó la medicación de estudio debido al incremento. Estos incrementos se resolvieron sin secuela clínica aparente. Se desconoce la relación de estos eventos con terapia de pioglitazona.

Sobredosificación

Pioglitazona

Durante los ensayos clínicos controlados, se informó de un caso de sobredosis con pioglitazona. Un paciente masculino tomó 120 mg por día durante cuatro días, luego 180 mg por día durante siete días. El paciente negó cualquier síntoma clínico durante este período.

En el caso de sobredosificación, debería iniciarse un tratamiento de soporte adecuado de acuerdo con las señales y los síntomas clínicos del paciente.

Glibeipirida

La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo la glibeipirida puede producir hipoglucemia. Los síntomas hipoglucémicos leves sin pérdida de la conciencia o hallazgos neurológicos deberán tratarse agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosificación de la droga y/o modelos de comida. Debería continuarse un monitoreo cercano hasta que el médico esté seguro de que el paciente se encuentra fuera de peligro. Las reacciones hipoglucémicas severas con coma, ataque u otra incapacidad neurológica fueron poco frecuentes, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnosticara o sospechara coma hipoglucémico, al paciente se le deberá dar una rápida inyección endovenosa de solución de glucosa concentrada (50%). A esto debería seguirle una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%) a una tasa que mantenga la glucosa en sangre a un nivel por encima de 100 mg/dL. Los pacientes deberían ser monitoreados de cerca durante un mínimo

EDUARDO TELLO
FARMACIA

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14287
PALMARA S.A. ARGENTINA

1769



de 24 a 48 horas puesto que la hipoglucemia podría volver a presentarse después de una aparente recuperación clínica.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

* Centro de Referencia Toxicológica Centro de Intoxicaciones:

Marque (011) si reside en el interior del país: 4962-2247 ó 4962-6666

* Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:

Marque (011) si reside en el interior del país: 4801-5555

Presentaciones:

PIOZONE PLUS 30/2:

Envases por 10/15/20/30/50/60/90/100 comprimidos.

PIOZONE PLUS 30/4:

Envases por 10/15/20/30/50/60/90/100 comprimidos.

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Conservar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el

Ministerio de Salud

Certificado N°:

Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA

Fecha de última revisión:/...../.....

EDUARDO TELLA DO
FARMACÉUTICO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14.287
PANALAB S.A. ARGENTINA

1769



PROYECTO DE RÓTULO

**PIOZONE PLUS 30/2
PIOGLITAZONA / GLIMEPIRIDA
Comprimidos**

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Cada comprimido contiene

Glimepirida	2.0 mg
Pioglitazona (como clorhidrato)	30.0 mg
Lactosa monohidrato	176.84 mg
Almidón de maíz	10.0 mg
Croscarmelosa sódica	3.4 mg
Povidona K 30	12.0 mg
Estearato de magnesio	2.4 mg
Amarillo ocaso	0.3 mg

Posología: Ver Prospecto adjunto

Envases por 10/15/20/30/50/60/90/100 comprimidos para la venta al público.

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Conservar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud
Certificado N°:
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica
Elaborado en Galicia 2652, CABA


EDUARDO TELLADO
SECRETARÍA DE SALUD
REPUBLICA ARGENTINA


GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14.287
PANALAB S.A. ARGENTINA

1769



PROYECTO DE RÓTULO

**PIOZONE PLUS 30/4
PIOGLITAZONA / GLIMEPIRIDA
Comprimidos**

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Cada comprimido contiene	
Glimepirida	4.0 mg
Pioglitazona (como clorhidrato)	30.0 mg
Lactosa monohidrato	174.84 mg
Almidón de maíz	10.0 mg
Croscarmelosa sódica	3.4 mg
Povidona K 30	12.0 mg
Estearato de magnesio	2.4 mg
Rojo Allura	0.3 mg

Posología: Ver Prospecto adjunto

Envases por 10/15/20/30/50/60/90/100 comprimidos para la venta al público.

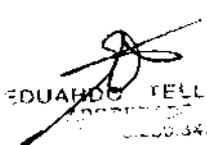
Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Conservar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud
Certificado N°:
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, CABA C14371OK. Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica
Elaborado en Galicia 2652, CABA

A


EDUARDO TELLADO
FARMACÉUTICO
C.I. 2652


GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14.297
PANALAB S.A. ARGENTINA