



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1581

BUENOS AIRES, 12 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020823-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIGLEN / PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, Pioglitazona Clorhidrato 16,54 mg (equivalente a 15 mg de Pioglitazona base) - Pioglitazona Clorhidrato 33,07 mg (equivalente a 30 mg de Pioglitazona base) - Pioglitazona Clorhidrato 49,61 mg (equivalente a 45 mg de Pioglitazona base) aprobada por Certificado N° 55.710.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **1581**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 101 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:

δ. ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIGLEN / PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, Pioglitazona Clorhidrato 16,54 mg (equivalente a 15 mg de Pioglitazona base) - Pioglitazona Clorhidrato 33,07 mg (equivalente a 30 mg de Pioglitazona base) - Pioglitazona Clorhidrato 49,61 mg (equivalente a 45 mg de Pioglitazona base), aprobada por Certificado N° 55.710 y Disposición N° 4289/10, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 28 a 44 y 67 a 100.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4289/10 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 44, de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1581

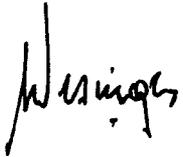
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

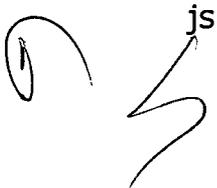
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.710 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020823-12-3

DISPOSICIÓN N° **1581**


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


js



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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 N°.....**1581** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.710 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIGLEN / PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, Pioglitazona Clorhidrato 16,54 mg (equivalente a 15 mg de Pioglitazona base) - Pioglitazona Clorhidrato 33,07 mg (equivalente a 30 mg de Pioglitazona base) - Pioglitazona Clorhidrato 49,61 mg (equivalente a 45 mg de Pioglitazona base).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4289/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021323-09-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4289/10.-	Prospectos de fs. 28 a 44 y 67 a 100, corresponde desglosar de fs. 28 a 44.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de
Autorización N° 55.710 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....12 MAR 2013.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020823-12-3

DISPOSICIÓN N° **1581**

js

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

1581

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

MIGLEN

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, 16,54 mg

(eq. a 15 mg de Pioglitazona base)

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, 33,07 mg

(eq. a 30 mg de Pioglitazona base)

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, 49,61 mg

(eq. a 45 mg de Pioglitazona base)

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Comprimidos x 15 mg

Cada comprimido contiene:

Pioglitazona clorhidrato 16,54 mg

(eq. a 15 mg de Pioglitazona base)

Excipientes

Lactosa 72,46 mg

Hidroxipropilcelulosa 1,00 mg

Croscarmelosa sódica 9,00 mg

Estearato de magnesio 1,00 mg

Comprimidos x 30 mg

Cada comprimido contiene

Pioglitazona clorhidrato 33,07 mg

(eq. a 30 mg de Pioglitazona base)

Excipientes

Lactosa 144,93 mg

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ABRIANA GARCIA
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1581



- Hidroxiopropilcelulosa 2,00 mg
- Croscarmelosa sódica 18,00 mg
- Estearato de magnesio 2,00 mg

Comprimidos x 45 mg

Cada comprimido contiene:

- Pioglitazona clorhidrato 49,61 mg
- (eq. a 45 mg de Pioglitazona base)

Excipientes

- Lactosa 217,39 mg
- Hidroxiopropilcelulosa 3,00 mg
- Croscarmelosa sódica 27,00 mg
- Estearato de magnesio 3,00 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 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), o diabetes del adulto). 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 reduce los niveles de insulina circulante.

Indicaciones: MIGLEN está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio físico a fin de mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. Está indicado como monoterapia o en combinación con una sulfonilurea, con metformina o insulina, cuando la dieta y el ejercicio físico más uno solo de esos agentes no producen el control adecuado de la glucemia.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también debe incluir un asesoramiento nutricional, la reducción de peso (si éste estuviera indicada) y el ejercicio físico. Estas prácticas son necesarias para el tratamiento primario de la diabetes tipo 2 y, asimismo, para mantener la eficacia de la terapia farmacológica.

Acción Farmacológica: la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes resistentes a la misma; mejora la respuesta celular a la insulina, aumenta la eliminación de glucosa insulino dependiente, mejora la sensibilidad hepática a la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APROVEADA

Dr. RICARDO FELIRE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.097

rab

insulina y mejora la homeostasis de la glucosa disfuncional. En pacientes con diabetes tipo 2, al reducir la resistencia a la insulina, la pioglitazona baja las concentraciones de glucosa en sangre, disminuye los niveles de insulina en plasma y reduce los valores de HbA_{1C}. La reducción de la glucemia parece persistir al menos por un año. En las pruebas clínicas controladas, pioglitazona combinada con sulfonilurea, metformina o insulina produjo un efecto potenciado sobre el control glucémico.

La pioglitazona es un agente antidiabético del grupo de las tiazolidinedionas que para su mecanismo de acción necesita la presencia de insulina, ya que al disminuir la resistencia a la misma en la periferia y en el hígado, aumenta la eliminación de glucosa insulino dependiente, disminuyendo la producción de glucosa hepática. A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no estimula la secreción de insulina. La pioglitazona es un agonista potente y muy selectivo de los receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPAR γ). Los receptores PPA se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina; tales tejidos son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. Al activarse los receptores nucleares PPAR γ , se modula la transcripción de varios genes sensibles a la insulina encargados de controlar al metabolismo de lípidos y de glucosa.

En modelos animales de diabetes, la pioglitazona reduce la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia típicas de estados resistentes a la insulina, tales como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por la pioglitazona implican una mayor respuesta de los tejidos insulino dependientes, cambios que fueron observados en numerosos modelos animales de resistencia a la insulina.

Como potencia los efectos de la insulina circulante (porque reduce la resistencia a la insulina), la pioglitazona no disminuye la glucosa en sangre de aquellos modelos animales que carecen de insulina endógena.

En pruebas clínicas con pioglitazona, se observó una reducción significativa en el nivel de colesterol total, así como también un descenso en los valores de triglicéridos y del colesterol LDL. Por otro lado se comprobó un aumento en el valor del HDL

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
RODRIERA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



colesterol en las pruebas realizadas. El descenso de los triglicéridos totales con el uso de pioglitazona fue mayor al combinarse su uso con estatinas.

Farmacocinética: las concentraciones séricas de la pioglitazona total (pioglitazona más sus metabolitos activos) permanecen elevadas 24 horas después de la administración, con tomas de una vez por día. El estado estable para las concentraciones séricas de pioglitazona y de pioglitazona total se alcanza dentro de los 7 días. En estado estable, dos metabolitos de la pioglitazona farmacológicamente activos, los metabolitos III (M-III) y IV (M-IV), alcanzan concentraciones séricas iguales o mayores que la pioglitazona.

Tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la pioglitazona representa aproximadamente 30 - 50% de las concentraciones séricas pico de pioglitazona total, y entre un 20 - 25% del área total bajo la curva concentración sérica-tiempo (ABC).

La concentración en suero máxima (Cmax), el ABC, y las concentraciones en suero basales (Cmín) de la pioglitazona y la pioglitazona total aumentan en forma proporcional con dosis de 15 y 30 mg por día.

Con una toma oral en ayunas, la pioglitazona en suero se puede medir a los 30 minutos, y las concentraciones pico se observan dentro de las 2 horas. La ingestión de alimentos, hace que la concentración pico tarde un poco más en alcanzarse y se dé dentro de las 3 ó 4 horas, sin que se altere el grado de absorción.

Tras la administración de una dosis única, el volumen medio aparente de distribución para el pioglitazona es de $0,63 \pm 0,41$ l/kg de peso corporal. La pioglitazona presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas (>99%), sobre todo con la albúmina sérica. La pioglitazona se une con otras proteínas séricas, pero con una afinidad menor. Los metabolitos M-III y M-IV también tienen una gran afinidad con la albúmina sérica (unión >98%).

La pioglitazona se metaboliza en gran medida por hidroxilación y oxidación, convirtiéndose sus metabolitos, en parte en conjugados glucurónidos o sulfatos. En estado estable, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.G.
Ines
INES DORIANA GARCIA
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.G.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

pioglitazona representa aproximadamente entre un 30 - 50% de las concentraciones pico totales en suero, y 20 - 25% del ABC total.

Los isomorfos más importantes del citocromo P450 que se relacionan con el metabolismo hepático de la pioglitazona son el citocromo P2C8 y el citocromo P3A4, aunque también se observan muchos otros isomorfos, entre ellos, el citocromo P1A1, que es ante todo extrahepático. In Vitro, con una concentración molar igual a la de pioglitazona, el ketoconazol inhibió hasta un 85% del metabolismo hepático de la pioglitazona.

No se realizó ningún estudio in vitro sobre humanos para investigar alguna inducción del citocromo P3A4 por parte de la pioglitazona.

Aproximadamente, entre un 15 y un 30% de la pioglitazona se recupera en la orina después de la administración oral. La eliminación renal de la pioglitazona es despreciable. La droga se elimina sobre todo como los metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayor parte de la dosis se libera hacia la bilis, ya sea intacta o en forma de metabolitos, y luego se excreta con la materia fecal.

Como promedio, las vidas medias séricas de la pioglitazona y la pioglitazona total van de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas respectivamente. Se calcula que el clearance aparente de la pioglitazona está entre los 5 y 7 l/hora.

Poblaciones específicas

- **Insuficiencia renal:** en comparación con los valores de sujetos normales, las vidas medias séricas de eliminación de la pioglitazona, el M-III y el M-IV no varían para aquellos pacientes con fallo renal moderado a severo (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min, y < 30 ml/min, respectivamente). No es necesario ajustar la dosis para pacientes con fallo (ver Posología)
- **Insuficiencia hepática:** comparados con los sujetos de control normales, los pacientes con disfunción hepática (Score de Child-Pugh B/C) presentan una reducción cercana al 45% en las concentraciones pico medias de pioglitazona y pioglitazona total, pero no manifiestan ningún cambio en el ABC media.

No se debe iniciar el tratamiento con pioglitazona si el paciente manifiesta evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si los niveles de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
MODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

transaminasa sérica para dicho paciente son más de 2,5 veces el límite superior considerado normal (ver Precauciones).

- **Pacientes geriátricos:** en sujetos geriátricos sanos, las concentraciones séricas pico de pioglitazona y pioglitazona total no presentan diferencias significativas con respecto a las de los sujetos más jóvenes; en cambio, el AB es un poco más alta y la vida media de eliminación un poco más larga para los sujetos geriátricos que para los más jóvenes. Estas diferencias o se consideran directamente relevantes.
- **Pacientes pediátricos:** no hay datos farmacocinético disponibles sobre la población pediátrica.
- **Sexo:** los valores medios de Cmax y ABC aumentaron entre un 20 y un 60% para las mujeres. Como monoterapia o en combinación con sulfonilurea, metformina o insulina, pioglitazona aumentó el control glucémico tanto en varones como en mujeres. En las pruebas clínicas controladas, los descensos de la hemoglobina A1C(HbA_{1C}) con respecto al estado basal fueron, por lo general, mayores para las mujeres que para los varones. Dado que la terapia debe ajustarse a cada paciente en busca del control glucémico, no se recomienda ajustar la dosis exclusivamente en base al sexo.

Posología y Modo de administración: MIGLEN debe tomarse una vez por día con o sin alimentos. El manejo de la terapia antidiabética debe ser individualizado. Lo ideal para evaluar la respuesta a la terapia es utilizar la HbA_{1C} (hemoglobina glucosilada) que es un indicador de control glucémico a largo plazo mejor que la glucemia en ayunas considerada por sí sola. La HbA_{1C} refleja la glucemia de los últimos 2 ó 3 meses. Se recomienda tratar a los pacientes con pioglitazona durante un tiempo adecuado para evaluar las variaciones en la HbA_{1C} (tres meses), a menos que se deteriore el control glucémico.

- **Monoterapia:** para pacientes que no consiguen un buen control de la glucemia con la dieta y el ejercicio físico, la monoterapia con pioglitazona puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg, una vez al día. Para pacientes que no responden en forma adecuada a la dosis inicial de pioglitazona, se puede aumentar la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
XPODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027

dosis paulatinamente hasta llegar a 45 mg, una vez al día. Para pacientes que no responden en forma adecuada a la monoterapia, se deberá considerar la terapia combinada.

▪ **Terapia combinada**

Sulfonilureas: MIGLEN en combinación con una sulfonilurea puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg, una vez por día. La dosis existente de sulfonilurea puede continuarse al iniciar el tratamiento con MIGLEN. Si los pacientes presentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de sulfonilurea.

Metformina: MIGLEN en combinación con metformina puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg, una vez por día. La dosis existente de metformina puede continuarse al iniciar la terapia con MIGLEN. Es poco probable que se deba ajustar la dosis de metformina debido a una hipoglucemia en la terapia combinada con MIGLEN.

Insulina: MIGLEN en combinación con insulina puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg, una vez por día. La dosis existente de insulina puede continuarse al iniciar la terapia con MIGLEN. En pacientes tratados con MIGLEN e insulina, se puede bajar la dosis de insulina entre un 10% y un 25% si el paciente presenta hipoglucemia o si las concentraciones plasmáticas de glucosa descienden a menos de 100 mg/dl. Los ajustes ulteriores deben individualizarse en base a la disminución de los valores de glucosa.

Dosis máxima: la dosis de MIGLEN no debería ser mayor de 45 mg, una vez al día, dado que en los estudios clínicos controlados con placebo no se han estudiado dosis mayores diarias. En terapias combinadas, no se llevó a cabo ningún estudio clínico controlado con placebo con dosis superiores a 30 mg/día. No es necesario el ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento con MIGLEN no debe iniciarse si el paciente presenta evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si presenta niveles elevados de transaminasa sérica (ALT mayor que 2,5 veces el límite superior de lo normal). Se recomienda controlar las enzimas hepáticas en todos los

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

pacientes antes de iniciar el tratamiento con **MIGLEN** y a partir de allí, periódicamente (ver Precauciones).

No hay datos sobre el uso de pioglitazona en pacientes menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda utilizar **MIGLEN** en pacientes pediátricos.

No hay datos disponibles sobre el uso de pioglitazona en combinación con otra tiazolidinediona.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Advertencias: el manejo de la diabetes tipo 2 deberá incluir control de dieta. La restricción de calorías, la pérdida de peso y el ejercicio resultan esenciales para el adecuado tratamiento del paciente diabético porque ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto es importante no sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también en el mantenimiento de la eficacia de la terapia con la droga. Se debe informar a los pacientes que se les extraerá sangre para verificar su funcionamiento hepático antes del inicio de la terapia y cada dos meses durante los primeros 12 meses, y de manera periódica de allí en más. Los pacientes con síntomas de náuseas, vómitos, dolores abdominales, fatiga, anorexia u orina oscura sin explicación, deberán inmediatamente informar estos síntomas a su médico.

El uso del medicamento puede causar el reinicio de la ovulación en las mujeres premenopáusicas o anovulatorias con resistencia a la insulina. Por lo tanto, puede resultar necesario tomar medidas anticonceptivas.

Al igual que otras tiazolidinedionas, pioglitazona puede aumentar la posibilidad de desarrollar retención hídrica (tanto al utilizarse la droga en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos, incluido insulina), situación que podría desencadenar o exacerbar un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que presenten antecedentes de patología previa a nivel cardiovascular, especialmente enfermedad coronaria, cirugía de bypass e infarto agudo de miocardio previo. Cada paciente deberá ser evaluado acerca de la presencia de signos y síntomas que pudieran sugerir falla cardíaca indicándose, si existieran, la suspensión de la droga.

El uso de la pioglitazona no se recomienda en pacientes que pertenecen a la clasificac-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

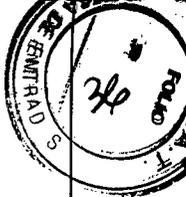
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

rab

17

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



ción III y IV de la Asociación Cardíaca de Nueva York.

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 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 de tratamiento con pioglitazona. En los pacientes añosos considerar la menor dosis efectiva posible.

Precauciones: la pioglitazona ejerce un efecto antihiper glucémico solamente en presencia de insulina. Por lo tanto, no debería utilizarse para pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

- **Cardíacas:** en un estudio controlado con placebo, en pacientes pertenecientes a la clasificación I y II de la Asociación Cardíaca de Nueva Cork, la monoterapia con pioglitazona, así como su asociación con sulfonilureas o metformina, no mostró aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados a la expansión de volumen en comparación a los pacientes tratados con placebo. En estudios en los que se utilizó la combinación de pioglitazona e insulina, un reducido número de pacientes que presentaban antecedentes previos de enfermedad cardíaca, desarrollaron un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva. También se reportaron casos luego del uso de la droga en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca.
- **Edema:** pioglitazona deberá ser usada con cuidado en pacientes que presentan edemas. Se ha reportado la aparición de edemas tanto con el uso de pioglitazona en monoterapia como en terapia combinada.
- **Incremento de peso:** se ha reportado incremento de peso con el uso de pioglitazona sola y en combinación con otros hipoglucemiantes. No está claro el mecanismo de su producción, pero probablemente se deba a una combinación de retención hídrica y acumulación de tejido graso.
- **Hipoglucemia:** los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucémicos orales tal vez estén expuestos a

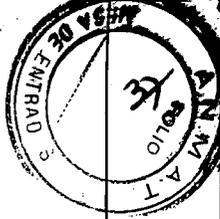
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES AURIANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



hipoglucemia; en tales casos, es posible que se deba reducir la dosis del agente concomitante.

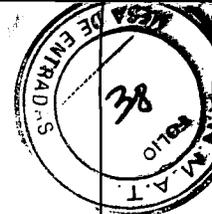
- **Ovulación:** en los pacientes pre-menopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, el tratamiento con tiazolidinedionas, incluyendo pioglitazona probablemente reanude la ovulación. Debido a las mejoras en la resistencia a la insulina, puede que estas pacientes estén expuestas a embarazos si no usan un método anticonceptivo adecuado.
- **Hematológicas:** pioglitazona puede producir descensos en la hemoglobina y el hematocrito. En todos los estudios clínicos, los valores medios de hemoglobina cayeron entre un 2% y un 4% para los pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios se dieron ante todo en las primeras 4 a 12 semanas de terapia y, luego de ellos, los valores permanecieron constantes relativamente. Es posible que los cambios hayan estado relacionados con el aumento del volumen plasmático y que no hayan tenido que ver con ningún efecto clínico hematológico significativo.
- **Efectos hepáticos:** si bien los datos clínicos disponibles no muestran evidencia de que pioglitazona induzca hepatotoxicidad o elevaciones de la ALT, la pioglitazona, por su estructura, está relacionada con la troglitazona, la que sí se asoció con hepatotoxicidad idiosincrásica y con casos aislados de insuficiencia hepática, transplantes hepáticos y muerte. Aún no hay pruebas clínicas controladas adicionales de magnitud y de largo plazo, y tampoco hay datos que permitan analizar la seguridad de pioglitazona posterior al uso clínico extendido. Por ello, no se puede definir con más precisión el perfil de seguridad hepática para pioglitazona, así que, en consecuencia, se recomienda someter a los pacientes a monitoreos periódicos de las enzimas hepáticas. En todos los pacientes, evaluar los niveles de ALT (alanina transaminasa) en suero antes de iniciar la terapia con pioglitazona, cada dos meses durante el primer año de terapia y, a partir de allí, periódicamente. También evaluar la función hepática de los pacientes cuando éstos presenten síntomas que sugieran alguna disfunción hepática, como ser náuseas, vómitos, dolor

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura. Para decidir si el paciente continúa la terapia con pioglitazona habrá que basarse en un criterio clínico. Si se observa ictericia, se debe discontinuar la terapia con la droga.

- No se debe iniciar la terapia con pioglitazona si el paciente presenta evidencias clínicas de alguna enfermedad hepática activa o si sus niveles de ALT están más que 2,5 veces por sobre el límite superior a lo normal. Si hay pacientes que tienen las enzimas hepáticas algo elevadas, tanto en estado basal como a lo largo del tratamiento (niveles de ALT entre 1 y 2,5 veces el límite superior de lo normal, se debe evaluar a esos pacientes para determinar la causa por la cual se elevaron tales enzimas hepáticas. En estos pacientes el tratamiento con pioglitazona debe iniciarse o continuarse bajo vigilancia y realizar un seguimiento clínico adecuado, que puede incluir un control de enzimas hepáticas más frecuentes. Si los niveles séricos de transaminasas aumentaron (ALT > 2,5 veces el límite superior de lo normal, hay que evaluar las pruebas de la función hepática con más frecuencia, hasta que esos niveles vuelvan a los valores normales previos al tratamiento. Si los niveles de ALT son más de 3 veces el límite superior de lo normal, la prueba debe repetirse lo antes posible. Si los niveles de ALT permaneces > 3 veces el límite superior de lo normal, o si el paciente tiene ictericia, el tratamiento de pioglitazona debe discontinuarse. No hay datos disponibles para evaluar la seguridad de pioglitazona en pacientes que sufrieron anomalías hepáticas, disfunción hepática o ictericia mientras estaban tomando troglitazona. El fármaco no debe usarse en pacientes que sufrieron ictericia mientras tomaban troglitazona. Para los pacientes con enzimas hepáticas normales que se pasan de troglitazona a pioglitazona, se recomienda hacer un wash-out durante una semana antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona.
- **Prueba de laboratorio:** se debe medir con periodicidad la FBG y la HbA_{1C} para verificar el control glucémico y la respuesta terapéutico a la pioglitazona. En todos los pacientes, se recomienda controlar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y, a partir de allí, periódicamente.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 INES ADRIANA GARCIA
 SUPERVISORA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 MAT. PROF. 11.037

triazolam y el trimetrexato, y otras drogas inhibitoras como el ketoconazol y el itraconazol. In Vitro, el ketoconazol parece inhibir significativamente el metabolismo de la pioglitazona. Como aún no hay datos adicionales disponibles, se deberá evaluar con frecuencia el control glucémico a los pacientes que reciban ketoconazol concomitante con pioglitazona.

Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad: en estudios sobre carcinogenicidad en ratas machos y hembras a dosis orales de 63 mg/kg como máximo (alrededor de 14 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m^2 , que es de 45 mg), no se observó ningún tumor inducido por la droga en ningún órgano, salvo en la vejiga urinaria. Se observaron neoplasmas celulares transicionales benignos y/o malignos en ratas machos a 4 mg/kg/día o más (prácticamente la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m^2); no está clara la relación entre estos descubrimientos en ratas machos y los humanos. En un estudio de dos años sobre carcinogenicidad en ratones machos y hembras a dosis orales de 100 mg/kg/día como máximo (cerca de 11 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m^2), no se observó ningún tumor inducido por la droga en ningún órgano.

Durante la evaluación prospectiva de la citología urinaria, practicada sobre pacientes tratados con pioglitazona en pruebas clínicas de hasta un año, no se identificó ningún caso nuevo de tumor vesical. Ocasionalmente, se observó citología urinaria anormal – indicadores posibles de malignidad- tanto en los pacientes tratados con pioglitazona (0,72%) como en los tratados con placebo (0,88%).

El clorhidrato de pioglitazona no fue mutagénico en una serie de estudios toxicológicos, incluyendo el test de Ames, un ensayo de mutación genética de las células mamarias, un ensayo de citogenética in Vitro con células CHL, un ensayo de síntesis no programada de ADN, y un ensayo micronucleico in vivo.

No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con clorhidrato de pioglitazona oral a un máximo de 40 mg/kg todos los días antes del apareamiento y la gestación y durante éstos (cerca de 9 veces la dosis oral recomendada para humanos en base a mg/m^2).

Embarazo

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES MARTANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

Embarazo Categoría C: la pioglitazona no fue teratogénica durante la organogénesis en ratas con dosis orales de 80 mg/kg como máximo ni en conejos con dosis de 160 mg/kg como máximo (cerca de 17 y 40 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m^2 , respectivamente).

No hay estudios adecuados bien controlados sobre mujeres embarazadas. Sólo debería usarse pioglitazona en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

La información actual de fuertes indicios de que existe una relación entre la presencia de niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo y la mayor incidencia de anomalías congénitas y el aumento de la morbilidad y mortalidad neonatales. Por ello, la mayoría de los expertos recomiendan utilizar insulina durante el embarazo para así mantener los niveles de glucosa en sangre tan cercanos a lo normal como sea posible.

Lactancia: la pioglitazona se elimina en la leche de ratas que amamantan, no se sabe si también se secreta en la leche humana. Como muchas drogas se excretan en la leche humana, no debe administrarse pioglitazona a las mujeres que amamantan.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad ni la efectividad de MIGLEN en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría: en las pruebas clínicas controladas con placebo, en personas que tenían 65 años, no se observaron diferencias significativas entre estos pacientes y los más jóvenes en cuanto a la efectividad y seguridad del medicamento.

Reacciones adversas: en estudios controlados de pioglitazona como monoterapia vs. placebo, los efectos adversos informados con una frecuencia $\geq 5\%$ fueron:

	%
Infección del tracto respiratorio superior	13,2
Cefalea	9,1
Sinusitis	6,3
Mialgia	5,4
Desórdenes odontológicos	5,3
Diabetes mellitus agravada	5,1
Faringitis	5,1

En general, los efectos adversos informados cuando se utilizó pioglitazona en combinación con sulfonilureas, metformina o insulina fueron similares a los informados durante la monoterapia con pioglitazona, salvo un aumento en la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
ABODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

incidencia de edemas para el estudio combinado con insulina. También se registraron: disnea, y aumento de peso, al combinarse con insulina. La incidencia de abandono del tratamiento debido a sucesos adversos, descontando la hiperglucemia, fue similar para los pacientes tratados con placebo y para los tratados con pioglitazona. Se informaron casos leves a moderados de hipoglucemia durante las terapias combinadas con sulfonilurea o insulina. Cuando se utilizó pioglitazona o placebo en combinación con una sulfonilurea, se informó hipoglucemia en un 1% de los pacientes tratados con placebo y en un 2% de los tratados con pioglitazona. En combinación con insulina, se informó hipoglucemia en un 5% de los pacientes tratados con placebo, un 8% de los tratados con pioglitazona a 15 mg y un 15% de los pacientes tratados con pioglitazona 30 mg.

Durante los estudios a doble ciego, para los estudios de monoterapia, se informó anemia en un 1,0% de los pacientes tratados con pioglitazona y un 0,0% de los pacientes tratados con placebo. En combinación con insulina, se informó anemia en un 1,6% de los pacientes tratados con pioglitazona y en un 1,6% de los pacientes tratados con placebo. En combinación con sulfonilurea, se informó anemia para un 0,3% de los pacientes tratados con pioglitazona y un 1,6% de los pacientes tratados con placebo. En combinación con metformina, se informó anemia para un 1,2% de los pacientes tratados con pioglitazona y un 0,0% de los pacientes tratados con placebo.

En estudios realizados con pioglitazona en terapia combinada con sulfonilurea, metformina o insulina, la incidencia de edemas fue mayor en los tratamientos combinados que cuando las mismas drogas se administraron como monoterapia. En pacientes tratados con pioglitazonas más insulina hubo mayor incidencia de síntomas de insuficiencia cardíaca que en pacientes tratados con insulina sola. (Véase precauciones y advertencias).

Anormalidades en los parámetros de laboratorio

- **Hematológicas:** la pioglitazona puede producir descensos en la hemoglobina y el hematocrito. En todos los estudios clínicos, los valores medios de la hemoglobina cayeron entre un 2% y un 4%. Estos cambios, en general, se

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCÍA
MODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

dieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de terapia, y, a partir de allí, los valores permanecieron relativamente estables. Estos cambios quizás hayan estado relacionados con el aumento del volumen plasmático que se asocia a la terapia con pioglitazona, y no con ningún efecto clínico hematológico significativo.

- **Niveles de transaminasas en suero:** durante las pruebas clínicas controladas con placebo algunos pacientes tuvieron valores de ALT tres veces el límite superior de lo normal. Todos los pacientes con valores de seguimiento presentaron elevaciones reversibles en la ALT. En la población de pacientes tratados con pioglitazona, los valores medidos de bilirrubina, AST, ALT, fosfatasa alcalina y GGT descendieron en la visita final en comparación con el estado basal. Menos de un 0,12% de los pacientes tratados abandonaron las pruebas clínicas por haber obtenido resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
- **Niveles de CPK:** durante las pruebas de laboratorio se observaron elevaciones transitorias y esporádicas en los niveles de creatinina fosfocinasa (CPK). Estas elevaciones se resolvieron sin ninguna secuela clínica aparente. No se conoce la relación entre estos sucesos y la terapia con pioglitazona.
- **Información a los pacientes:** la aparición de edema, aumento de peso, dificultad respiratoria y/o signos de insuficiencia cardíaca, deberán ser reportados de inmediato al médico tratante. También deberán reportarse la aparición de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o coloración de la orina.

Sobredosificación:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 15, 30 y 60 comprimidos.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCÍA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11-837

1581



Fecha de última revisión:/../..

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 55.710

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037