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

DISPOSICIÓN Nº 7313

BUENOS AIRES, 26 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024498-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CRAVERI S.A.I.C 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 registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, 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 Nº 7313

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, 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 transcriptos 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.

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

DISPOSICIÓN Nº 7313

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.

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 GAUDIL NF y nombre/s genérico/s PIOGLITAZONA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 7313

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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III.

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

DISPOSICIÓN Nº 7313

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-024498-10-3

DISPOSICIÓN Nº: 7313

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7313

Nombre comercial: GAUDIL NF

Nombre/s genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CRAVERI S.A.I.C.: Arengreen 830 Capital Federal.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GAUDIL NF 15.

Clasificación ATC: A10BG03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICO FISICO A FIN DE MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES QUE SUFREN DIABETES TIPO 2 (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE). ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE EN COMBINACION CON UNA SULFONILUREA, CON METFORMINA O INSULINA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO FISICO MAS UNO SOLO DE ESOS AGENTES NO PRODUCEN EL CONTROL ADECUADO DE LA

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

7313

GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERIA INCLUIR UN ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, LA REDUCCION DEL PESO (SI ESTA ESTUVIERA INDICADA) Y EL EJERCICIO FISICO. ESTAS PRACTICAS SON NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 Y, ASIMISMO, PARA MANTENER LA EFICACIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Concentración/es: 16,54 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (Equivalente a 15 mg de PIOGLITAZONA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 16,54 mg (Equivalente a 15 mg de PIOGLITAZONA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 66,36 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 4 mg, ALMIDON DE MAIZ 28,4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA

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

7313

ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GAUDIL NF 30.

Clasificación ATC: A10BG03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICO FISICO A FIN DE MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES QUE SUFREN DIABETES TIPO 2 (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE). ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE EN COMBINACION CON UNA SULFONILUREA, CON METFORMINA O INSULINA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO FISICO MAS UNO SOLO DE ESOS AGENTES NO PRODUCEN EL CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERIA INCLUIR UN ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, LA REDUCCION DEL PESO (SI ESTA ESTUVIERA INDICADA) Y EL EJERCICIO FISICO. ESTAS PRACTICAS SON NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 Y, ASIMISMO, PARA MANTENER LA EFICACIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Concentración/es: 33,06 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (Equivalente a 30 mg de PIOGLITAZONA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 33,06 mg (Equivalente a 30 mg de

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

7313

PIOGLITAZONA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,16 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 106,7 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 6,66 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 6,68 mg, ALMIDON DE MAIZ 45,7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GAUDIL NF 45.

Clasificación ATC: A10BG03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICO FISICO A FIN DE MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES QUE SUFREN DIABETES TIPO 2 (DIABETES MELLITUS NO

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

7313

INSULINO DEPENDIENTE). ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE EN COMBINACION CON UNA SULFONILUREA, CON METFORMINA O INSULINA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO FISICO MAS UNO SOLO DE ESOS AGENTES NO PRODUCEN EL CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERIA INCLUIR UN ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, LA REDUCCION DEL PESO (SI ESTA ESTUVIERA INDICADA) Y EL EJERCICIO FISICO. ESTAS PRACTICAS SON NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 Y, ASIMISMO, PARA MANTENER LA EFICACIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Concentración/es: 49,59 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (Equivalente a 45 mg de PIOGLITAZONA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 49,59 mg (Equivalente a 45 mg de PIOGLITAZONA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,74 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 161 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 10 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 10 mg, ALMIDON DE MAIZ 67,7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Contenido por unidad de venta: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA

DISPOSICIÓN Nº: **7313**

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

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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 7313

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-024498-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7313, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GAUDIL NF

Nombre/s genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CRAVERI S.A.I.C.: Arengreen 830 Capital Federal.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GAUDIL NF 15.

Clasificación ATC: A10BG03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICO FISICO A FIN DE MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA

EN PACIENTES QUE SUFREN DIABETES TIPO 2 (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE). ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE EN COMBINACION CON UNA SULFONILUREA, CON METFORMINA O INSULINA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO FISICO MAS UNO SOLO DE ESOS AGENTES NO PRODUCEN EL CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERIA INCLUIR UN ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, LA REDUCCION DEL PESO (SI ESTA ESTUVIERA INDICADA) Y EL EJERCICIO FISICO. ESTAS PRACTICAS SON NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 Y, ASIMISMO, PARA MANTENER LA EFICACIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Concentración/es: 16,54 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (Equivalente a 15 mg de PIOGLITAZONA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 16,54 mg (Equivalente a 15 mg de PIOGLITAZONA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 66,36 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 4 mg, ALMIDON DE MAIZ 28,4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO

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

LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GAUDIL NF 30.

Clasificación ATC: A10BG03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICO FISICO A FIN DE MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES QUE SUFREN DIABETES TIPO 2 (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE). ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE EN COMBINACION CON UNA SULFONILUREA, CON METFORMINA O INSULINA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO FISICO MAS UNO SOLO DE ESOS AGENTES NO PRODUCEN EL CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERIA INCLUIR UN ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, LA REDUCCION DEL PESO (SI ESTA ESTUVIERA INDICADA) Y EL EJERCICIO FISICO. ESTAS PRACTICAS SON NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 Y,

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

ASIMISMO, PARA MANTENER LA EFICACIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Concentración/es: 33,06 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (Equivalente a 30 mg de PIOGLITAZONA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 33,06 mg (Equivalente a 30 mg de PIOGLITAZONA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,16 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 106,7 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 6,66 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 6,68 mg, ALMIDON DE MAIZ 45,7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

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

Nombre Comercial: GAUDIL NF 45.

Clasificación ATC: A10BG03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICO FISICO A FIN DE MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES QUE SUFREN DIABETES TIPO 2 (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE). ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE EN COMBINACION CON UNA SULFONILUREA, CON METFORMINA O INSULINA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO FISICO MAS UNO SOLO DE ESOS AGENTES NO PRODUCEN EL CONTROL ADECUADO DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERIA INCLUIR UN ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, LA REDUCCION DEL PESO (SI ESTA ESTUVIERA INDICADA) Y EL EJERCICIO FISICO. ESTAS PRACTICAS SON NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 Y, ASIMISMO, PARA MANTENER LA EFICACIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Concentración/es: 49,59 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (Equivalente a 45 mg de PIOGLITAZONA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 49,59 mg (Equivalente a 45 mg de PIOGLITAZONA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,74 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 161 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 10 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 10 mg, ALMIDON DE MAIZ 67,7 mg.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado Nº 56486, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 OCT 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 7313

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

CRAVERI

000032

7313

PROYECTO DE PROSPECTO

GAUDIL NF 15 / GAUDIL NF 30 / GAUDIL NF 45

PIOGLITAZONA 15/30/45 mg

Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido de GAUDIL NF 15 mg contiene:

Pioglitazona clorhidrato.....16,54 mg (equivalente a 15 mg de Pioglitazona base).

Excipientes: Lactosa monohidrato 66,36 mg, Almidón de maíz 28,4 mg, Croscarmelosa sódica 4,0 mg, Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg, Estearato de magnesio 0,7 mg

Cada comprimido de GAUDIL NF 30 mg contiene:

Pioglitazona clorhidrato.....33,06 mg (equivalente a 30 mg de Pioglitazona base).

Excipientes: Lactosa monohidrato 106,7 mg, Almidón de maíz 45,7 mg, Croscarmelosa sódica 6,68 mg, Polivinilpirrolidona K30 6,66 mg, Estearato de magnesio 1,16 mg.

Cada comprimido de GAUDIL NF 45 mg contiene:

Pioglitazona clorhidrato.....49,59 mg (equivalente a 45 mg de Pioglitazona base).

Excipientes: Excipientes: Lactosa monohidrato 161 mg, Almidón de maíz 67,7 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Polivinilpirrolidona K30 10 mg, Estearato de magnesio 1,74 mg

Acción terapéutica

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

Indicaciones

GAUDIL NF está indicada como un complemento de la dieta y el ejercicio físico a fin de mejorar el control de la glucemia en pacientes que sufren diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente). Está indicada como monoterapia. También puede indicarse 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 debería incluir un asesoramiento nutricional, la reducción de peso (si ésta 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.

CRAVERI

Características farmacológicas/propiedades

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Los estudios demuestran que 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 insulina y mejora la homeostasis de la glucosa disfuncional. En pacientes con diabetes tipo 2, al aumentar la sensibilidad a la insulina, la pioglitazona reduce las concentraciones de glucosa en sangre, disminuye los niveles de insulina en plasma y reduce los valores de HbA1C. En base a los resultados de un estudio abierto amplio, la reducción sobre la glucosa parece persistir por un año al menos. 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 tiazolidinodionas, 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 es un secretagogo de insulina. La pioglitazona es un agonista potente y muy selectivo de los receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPARγ). Los receptores PPAR 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 PPARγ, se modula la transcripción de varios genes sensibles a la insulina encargados de controlar el 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 colesterol en las pruebas realizadas. El descenso de los triglicéridos totales con el uso de pioglitazona fue mayor al combinarse su uso con estatinas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

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 entre un 30 y un 50% de las

CRAVERI

7313

concentraciones séricas pico de pioglitazona total, y entre un 20 y un 25% del área total bajo la curva concentración sérica-tiempo (ABC).

La concentración en suero máxima ($C_{máx}$), el ABC, y las concentraciones en suero basales (C_{min}) de la pioglitazona y de 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 la pioglitazona es de 0,63 ±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 pioglitazona representa aproximadamente entre un 30 y un 50% de las concentraciones pico totales en suero, y entre un 20 y un 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 disfunciones renales moderadas a severas (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min y <30 ml/min, respectivamente). No es necesario ajustar la dosis para pacientes con disfunciones renales (*ver Posología/dosificación – Modo de administración*).

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.

CRAVERI

7313

No se debe iniciar el tratamiento con pioglitazona si el paciente manifiesta evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si los niveles de 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 ABC 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 no se consideran directamente relevantes.

Pacientes pediátricos: no hay datos farmacocinéticos disponibles sobre la población pediátrica.

Sexo: los valores medios de $C_{máx}$ 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 (HbA1C) 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/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

GAUDIL NF 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 HbA1C (hemoglobina glicosilada) que es un indicador de control glucémico a largo plazo mejor que la FBG (glucemia en ayunas) considerada por sí sola. La HbA1C 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 HbA1C (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 de pioglitazona puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg, una vez por día. Para pacientes que no responden en forma adecuada a la dosis inicial de pioglitazona, se puede aumentar la dosis paulatinamente hasta llegar a 45 mg, una vez por día. Para pacientes que no responden en forma adecuada a la monoterapia, se deberá considerar la terapia combinada.

TERAPIA COMBINADA:

Sulfonilureas: GAUDIL NF 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 GAUDIL NF. Si los pacientes presentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de sulfonilurea.

Metformina: GAUDIL NF 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 GAUDIL NF. Es poco probable que se deba ajustar la dosis de metformina debido a una hipoglucemia en la terapia combinada con GAUDIL NF.

Insulina: GAUDIL NF 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 GAUDIL

CRAVERI

NF. En pacientes tratados con GAUDIL NF e insulina, se puede reducir 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 GAUDIL NF no debería ser más que 45 mg, una vez por 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 GAUDIL NF no debe iniciarse si el paciente presenta evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si se presentan 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 pacientes antes de iniciar el tratamiento con GAUDIL NF 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 GAUDIL NF en pacientes pediátricos.

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Advertencias

Insuficiencia cardiaca y uso de tiazolidinodionas.

Las tiazolidinodionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardiaca.

1) Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV), las tiazolidinodionas (rosiglitazona y pioglitazona).

2) La administración de tiazolidinodionas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de éstas con otros fármacos) requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardiaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

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. Antes de comenzar la terapia con pioglitazona clorhidrato, se

CRAVERI

deberán investigar y tratar las causas secundarias de un mal control glucémico, por ejemplo, infección.

Resulta importante respetar las instrucciones respecto de la dieta y regularmente controlar la glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada. 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 tiazolidinodionas, la pioglitazona puede aumentar la posibilidad de desarrollo de retención hídrica (tanto al utilizarse la droga como monoterapia ó en combinación con otros antidiabéticos, incluida insulina), situación que podría desencadenar o exacerbar un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes que presenten antecedentes de patología previa a nivel cardiovascular, especialmente enfermedad coronaria, cirugía de by-pass e infarto agudo de miocardio previos. Cada paciente deberá ser evaluado acerca de la presencia de signos y síntomas que pudieran sugerir falla cardiaca indicándose, si existieran, la suspensión de la droga.

El uso de la pioglitazona no se recomienda en pacientes que pertenecen a la clasificación III y IV de la Asociación Cardiaca de Nueva York (NYHA).

PRECAUCIONES

La pioglitazona ejerce un efecto antihiperglucémico 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.

Cardiacas: en un estudio controlado con placebo, en pacientes pertenecientes a la clasificación I y II de la Asociación Cardiaca de Nueva York (NYHA), 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 cardiaca, desarrollaron un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva. También se reportaron casos luego del uso de la droga en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiaca.

Edema: la 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 esta claro el mecanismo de su producción, pero probablemente se deba a una combinación de retención hídrica y acumulación de tejido graso.

CRAVERI

7313

Hipoglucemia: los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucémicos orales tal vez estén expuestos a hipoglucemia; en tales casos, es posible que se deba reducir la dosis del agente concomitante.

Ovulación: en las pacientes pre-menopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, el tratamiento con tiazolidinodionas, 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 se usa un método anticonceptivo adecuado.

Hematológicas: la 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, esta relacionada con la troglitazona, la que sí se asoció con hepatotoxicidad idiosincrática 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 (alamina 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 abdominal, fatiga, anorexia, 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 evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si sus niveles de ALT están mas que 2,5 veces por sobre el límite superior de 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 mas frecuentes. Si los niveles séricos de transaminasa aumentaron (ALT >2,5 veces el límite superior de lo normal), hay que evaluar las pruebas de la función hepática con mas frecuencia, hasta que esos niveles vuelvan a los valores normales previos al tratamiento. Si los niveles de ALT son mas de 3 veces el límite superior de lo normal, la prueba debe repetirse lo antes posible. Si los niveles de ALT permanecen >3 veces el límite superior de los 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 anormalidades 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 lavado durante una semana antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona.

Pruebas de laboratorio

Se debe medir con periodicidad la glucemia en ayunas (FBG) y la HbA1C para verificar el control glucémico y la respuesta terapéutica 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.

Interacciones medicamentosas

Anticonceptivos orales: la administración de otra tiazolidinodiona junto con un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol y noretindrona redujo las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas aproximadamente en un 30%, y eso podría hacer desaparecer el efecto anticonceptivo. No se ha evaluado cuál es la farmacocinética conjunta de pioglitazona y los anticonceptivos orales en pacientes tratadas con pioglitazona y un anticonceptivo oral. Por lo tanto, habría que poner atención especial sobre los efectos anticonceptivos en las pacientes.

Glipizida: en voluntarios sanos, la coadministración de pioglitazona (45 mg una vez por día) y glipizida (5,0 mg una vez por día) durante siete días no alteró la farmacocinética de la glipizida en estado estable.

Digoxina: en voluntarios sanos, la coadministración de pioglitazona (45 mg una vez por día) y digoxina (0,25 mg una vez por día) durante siete días no alteró la farmacocinética de la digoxina en estado estable.

Warfarina: en voluntarios sanos, la coadministración de pioglitazona (45 mg una vez por día) durante siete días con warfarina no alteró la farmacocinética de la warfarina en estado estable. Además, no se produjo ningún efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de la protrombina cuando fue administrada a pacientes que recibían una terapia prolongada de warfarina.

Metformina: en voluntarios sanos, la coadministración de metformina (1000 mg) y pioglitazona (45 mg/día) durante siete días no alteró la farmacocinética de la dosis única de metformina.

Un isomorfo del citocromo P450, el citocromo P3A4, es en parte el responsable de metabolizar la pioglitazona. No se realizaron estudios específicos sobre la interacción farmacocinética entre pioglitazona y otras drogas metabolizadas por esa enzima: la eritromicina, el astemizol, los bloqueantes del canal de calcio, cisapride, los corticoesteroides, la ciclosporina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el tacrolimo, el triazolam y el trimetrexato, y drogas inhibidoras 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 y trastornos de la fertilidad

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 á 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 citologías urinarias anormales –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 máxima de 40 mg/kg todos los días antes del apareamiento y la gestación y durante éstos (cerca de 9 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m^2).

Embarazo y lactancia

Embarazo. 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 para el feto.

La información actual da 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 pioglitazona en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

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

CRAVERI

REACCIONES ADVERSAS

En estudios controlados de pioglitazona como monoterapia vs. placebo, los efectos adversos informados con una frecuencia ≥ 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 incidencia de edemas para el estudio combinado con insulina. También se registraron: disnea, y aumento de peso, al combinarse la pioglitazona con la 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 e 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 de EE.UU., para los 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 registró 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 edema fue mayor en los tratamientos combinados que cuando las mismas drogas se administraron como monoterapia.

En pacientes tratados con pioglitazona más insulina hubo mayor incidencia de síntomas de insuficiencia cardiaca que en pacientes tratados con insulina sola (*ver Advertencias; y Precauciones*).

Anormalidades de 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 dieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de terapia, y, a partir de allí, los valores permanecieron relativamente estables.

CRAVERI

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 transaminasa 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 medios 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 en EE.UU. 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 creatina fosfoquinasa (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 cardiaca, 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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente.

PRESENTACIÓN

GAUDIL NF 15 mg, 30 mg y 45 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60 y 90 comprimidos.

Envases hospitalarios: 100, 500 y 1000 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 °C y 30 °C.

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

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTAR A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° ....

CRAVERI S.A.I.C.

7 3 1 5 0 0 0 4 3

CRAVERI

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505
Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.
www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión: ...../...../.....

CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

GAUDIL NF 15
PIOGLITAZONA 15 MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

Cada comprimido contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 15 mg de Pioglitazona) 16,54 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 66,36 mg, Almidón de maíz 28,4 mg, Croscarmelosa sódica 4,0 mg, Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg, Estearato de magnesio 0,7 mg

Contenido: 15 comprimidos

Lote: **Fecha de vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.
Certificado Nº: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J.Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505
www.craveri.com.ar
Última fecha de revisión: 08/2010

Nota: El mismo texto se repite en los envases de GAUDIL NF 15 conteniendo 20, 30, 40, 60 y 90 comprimidos.

CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

GAUDIL NF 30
PIOGLITAZONA 30 MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

Cada comprimido contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 30 mg de Pioglitazona) 33,06 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 106,7 mg, Almidón de maíz 45,7 mg, Croscarmelosa sódica 6,68 mg, Polivinilpirrolidona K30 6,66 mg, Estearato de magnesio 1,16 mg

Contenido: 15 comprimidos

Lote: **Fecha de vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.
Certificado Nº: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J.Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505
www.craveri.com.ar
Última fecha de revisión: 08/2010

Nota: El mismo texto se repite en los envases de GAUDIL NF 30 conteniendo 20, 30, 40, 60 y 90 comprimidos.

CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

GAUDIL NF 45
PIOGLITAZONA 45 MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

Cada comprimido contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 45 mg de Pioglitazona) 49,59 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 161 mg, Almidón de maíz 67,7 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Polivinilpirrolidona K30 10 mg, Estearato de magnesio 1,74 mg

Contenido: 15 comprimidos

Lote: **Fecha de vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.
Certificado N°: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J.Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505
www.craveri.com.ar
Última fecha de revisión: 08/2010

Nota: El mismo texto se repite en los envases de GAUDIL NF 45 conteniendo 20, 30, 40, 60 y 90 comprimidos.

CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

GAUDIL NF 15
PIOGLITAZONA 15 MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

Cada comprimido contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 15 mg de Pioglitazona) 16,54 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 66,36 mg, Almidón de maíz 28,4 mg, Croscarmelosa sódica 4,0 mg, Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg, Estearato de magnesio 0,7 mg

Contenido: 100 comprimidos

Lote: **Fecha de vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Uso exclusivo hospitalario

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.
Certificado Nº: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J.Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505
www.craveri.com.ar
Última fecha de revisión: 08/2010

Nota: El mismo texto se repite en los envases de GAUDIL NF 15 conteniendo 500 y 1000 comprimidos.

CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

GAUDIL NF 30
PIOGLITAZONA 30 MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

Cada comprimido contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 30 mg de Pioglitazona) 33,06 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 106,7 mg, Almidón de maíz 45,7 mg, Croscarmelosa sódica 6,68 mg, Polivinilpirrolidona K30 6,66 mg, Estearato de magnesio 1,16 mg

Contenido: 100 comprimidos

Lote: **Fecha de vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Uso exclusivo hospitalario

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.
Certificado Nº: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J.Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505
www.craveri.com.ar
Última fecha de revisión: 08/2010

Nota: El mismo texto se repite en los envases de GAUDIL NF 30 conteniendo 500 y 1000 comprimidos.

7313
000049

CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

GAUDIL NF 45
PIOGLITAZONA 45 MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

Cada comprimido contiene:
Pioglitazona clorhidrato (equivalente a 45 mg de Pioglitazona) 49,59 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 161 mg, Almidón de maíz 67,7 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Polivinilpirrolidona K30 10 mg, Estearato de magnesio 1,74 mg

Contenido: 100 comprimidos

Lote: **Fecha de vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Uso exclusivo hospitalario

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.
Certificado N°: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J.Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505
www.craveri.com.ar
Última fecha de revisión: 08/2010

Nota: El mismo texto se repite en los envases de GAUDIL NF 15 conteniendo 500 y 1000 comprimidos.