"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 7425

BUENOS AIRES, 31 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017474-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACTOS / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg, aprobada por Certificado Nº 48.832.

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

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

Que a fojas 160 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACTOS / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg, aprobada por Certificado Nº 48.832 y Disposición Nº 3845/00, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 108.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3845/00 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 80, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 7425

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.832 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017474-11-9

DISPOSICIÓN Nº 7425

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

nc

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7425 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.832 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACTOS / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3845/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003221-00-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0235/08.-	Prospectos de fs. 67 a 108, corresponde desglosar de fs. 67 a 80.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Autorización Nº 48.832 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 31 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-017474-11-9

DISPOSICIÓN Nº 7425

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

nc

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 67 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ACTOS

CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA — Lista N° 64764

Agente antidiabético oral

Comprimidos de 15, 30 y 45 mg

Expendio bajo receta -Industria Japonesa

COMPOSICION

Cada comprimido de Actos 15 mg contiene: Pioglitazona base 15mg (Pioglitazona Clorhidrato 16,53mg); Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa; Carboximetilcelulosa cálcica y Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de Actos 30 mg contiene: Pioglitazona base 30mg (Pioglitazona Clorhidrato 33,06mg); Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa; Carboximetilcelulosa cálcica y Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de Actos 45 mg contiene: Pioglitazona base 45mg (Pioglitazona Clorhidrato 49,59mg); Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa; Carboximetilcelulosa cálcica y Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antidiabético oral.

INDICACIONES

Actos está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulinodependiente, DMNID). Actos está indicado para ser empleado como monoterapia o en combinación con una Sulfonilurea, Metformina o insulina cuando la dieta y el ejercicio más uno de estos agentes son insuficientes para el adecuado control glucémico.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también debe incluir asesoramiento nutricional, reducción de peso, en caso de ser necesario, y ejercicio. Estos esfuerzos son importantes no sólo para el tratamiento primario de la diabetes tipo 2 sino también para mantener la eficacia del tratamiento farmacológico.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción

Actos es un agente antidiabético del grupo de las tiazolidinedionas que depende de la presencia de insulina para su mecanismo de acción. Actos disminuye la resistencia a la insulina en el hígado y tejidos periféricos y, en consecuencia, produce una mayor utilización insulinodependiente de la glucosa y una menor producción hepática de glucosa. A diferencia de las Sulfonilureas, la Pioglitazona no es un secretagogo de insulina. La Pioglitazona es un potente y altamente

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 68 MESA DE ENTRADAS

selectivo agonista del receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma (RγAPP). Los receptores APP se encuentran en los tejidos importantes para la acción de la insulina, tales como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares RγAPP modula la transcripción de un número de genes sensibles a la insulina que intervienen en el control del metabolismo de lípidos y glucosa.

Farmacocinética y Metabolismo del Fármaco

Las concentraciones séricas de la Pioglitazona total (Pioglitazona más metabolitos activos) permanecen elevadas 24 horas después de una única dosis diaria. Las concentraciones séricas en estado de equilibrio de la Pioglitazona y la Pioglitazona total se alcanzan dentro de los 7 días. En estado de equilibrio, dos de los metabolitos farmacológicamente activos de la Pioglitazona, el metabolito III (M-III) y el IV (M-IV) alcanzan concentraciones séricas similares o superiores a las de la Pioglitazona. Tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la Pioglitazona representa aproximadamente del 30% al 50% de la concentración sérica máxima de la Pioglitazona total y del 20% al 25% del área total bajo la curva de concentración sérica-tiempo (AUC).

La concentración sérica máxima (C_{max}), el AUC y la concentración sérica mínima (C_{min}) de la Pioglitazona y de la Pioglitazona total aumentan en forma proporcional con dosis de 15 mg y 30 mg por día. Con una dosis de 60 mg diarios, este aumento es ligeramente menos proporcional.

Absorción: En condiciones de ayuno, la Pioglitazona se detecta primero en suero dentro de los 30 minutos de su administración oral, con concentraciones máximas dentro de las 2 horas. Los alimentos demoran un poco el tiempo hasta la concentración sérica máxima en 3 a 4 horas, pero no afectan el grado de absorción.

Distribución: El volumen aparente medio de distribución (Vd/F) de la Pioglitazona después de la administración de una dosis única es de 0,63 ± 0,41 l/kg (media ± DS) de peso corporal. La unión de la Pioglitazona a las proteínas séricas es elevada (>99%), principalmente con la albúmina sérica. La Pioglitazona también se une a otras proteínas séricas, pero con menor afinidad. La unión de los metabolitos M-III y M-IV a la albúmina sérica también es elevada (>98%).

Metabolismo: La Pioglitazona es ampliamente metabolizada por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también son parcialmente transformados a conjugados de sulfato o glucurónidos. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxiderivados de la Pioglitazona) y el M-III (cetoderivado de la Pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2. Además de la Pioglitazona, los principales metabolitos detectados en el suero humano después de dosis múltiples son el M-III y el M-IV. En estado de equilibrio, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la Pioglitazona representa aproximadamente del 30% al 50% de la concentración sérica máxima total y del 20% al 25% del AUC total.

La Pioglitazona incubada con P-450 humano específico o microsomas hepáticos humanos produce la formación del M-IV y, en mucho menor grado, del M-II. Las principales isoformas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo hepático de la Pioglitazona son la CYP2C8 y la CYP3A4 junto con varias otras isoformas, principalmente la CYP1A1 extrahepática. El Ketoconazol demostró inhibir *in vitro* hasta el 85% del metabolismo hepático de la Pioglitazona a una concentración molar similar a la Pioglitazona. La Pioglitazona no demostró inhibir la actividad del P-450 en la incubación con microsomas hepáticos humanos del P-450.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4550
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 69 MESA DE ENTRADAS

Se han realizado estudios in vivo de Pioglitazona en combinación con inhibidores de la P 450 y sustratos. (Ver interacciones medicamentosas). Los índices 6ß-hidroxicortisol/cortisol urinarios medidos en pacientes tratados con Pioglitazona demostraron que la Pioglitazona no es un inductor enzimático importante de la CYP3A4

Excreción y eliminación: Después de la administración oral, aproximadamente entre un 15% y 30% de la dosis de Pioglitazona se recupera en la orina. La eliminación renal de la Pioglitazona es insignificante y la droga se excreta principalmente en forma de metabolitos y sus conjugados. Presumiblemente, la mayor parte de la dosis oral se excreta inalterada o como metabolitos en la bilis y se elimina en las heces.

La vida media sérica promedio de la Pioglitazona y de la Pioglitazona total es de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas, respectivamente. La Pioglitazona posee un clearance aparente, CL/F, calculado en 5 a 7 l/h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La vida media sérica de eliminación de la Pioglitazona, M-III y M-IV permanece inalterada en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina 30 a 60 ml/min) a severo (clearance de creatinina <30 ml/min) en comparación con los sujetos normales. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (Ver Posología y Forma de Administración).

Insuficiencia hepática: En comparación con controles normales, los sujetos con disfunción hepática (Child Pugh Grado B/C) presentan una reducción de alrededor del 45% en las concentraciones máximas medias de la Pioglitazona y la Pioglitazona total pero ninguna variación en los niveles medios del AUC.

No debe iniciarse el tratamiento con Actos en pacientes con evidencia clínica de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas séricas (TGP) que excedan 2.5 veces el límite superior normal (Ver Advertencias y Precauciones, Efectos hepáticos).

Ancianos: En los ancianos sanos, las concentraciones séricas máximas de la Pioglitazona y Pioglitazona total no difieren en forma significativa, pero el AUC es ligeramente superior y la vida media terminal ligeramente más prolongada que en los sujetos más jóvenes. Estas variaciones no son consideradas clínicamente significativas.

Niños: No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Sexo: La C_{max} media y el AUC medio aumentaron entre un 20% y 60% en las mujeres. Como monoterapia y en combinación con Sulfonilureas, Metformina o insulina, Actos mejoró el control glucémico en hombres y mujeres. En estudios clínicos controlados, la disminución de la hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}) a partir del nivel basal fue generalmente mayor en las mujeres que en los hombres (diferencia media promedio de 0,5%). Debido a que el tratamiento deberá individualizarse para cada paciente a los efectos de alcanzar el control glucémico, no se recomienda ajustar la dosis en base al sexo únicamente.

Raza: No se dispone de datos farmacocinéticos entre distintos grupos étnicos.

Farmacodinamia y Efectos clínicos

Los estudios clínicos demuestran que Actos mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes resistentes a la misma. Actos aumenta la sensibilidad celular a la insulina, aumenta la utilización insulinodependiente de la glucosa, mejora la susceptibilidad hepática a la insulina y mejora la disfunción de la homeostasis de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2, la menor resistencia a la insulina producida por Actos reduce las concentraciones de glucosa en sangre, de in-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4666

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 70 MESA DE ENTRADAS

sulina en plasma y de la HbA_{1C}. Según los resultados de un estudio abierto prolongado, los efectos glucorreductores de Actos parecen persistir durante por lo menos 1 año. En estudios clínicos controlados, Actos en combinación con Sulfonilureas, Metformina o insulina demostró un efecto adicional sobre el control de la glucemia

En los estudios clínicos con Actos se incluyeron pacientes con anormalidades lipídicas. En general, los pacientes tratados con Actos presentaron disminuciones medias de triglicéridos, aumentos medios de colesterol HDL y ninguna variación constante media en el LDL y colesterol total.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Actos debe ser administrado 1 vez por día independientemente de las comidas.

El manejo del tratamiento antidiabético debe ser individualizado para cada paciente. Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento mediante determinaciones de la HbA_{1C}, que es un mejor parámetro de control glucémico a largo plazo que la medición de glucemia en ayunas únicamente. La HbA_{1C} refleja los niveles de glucemia de los últimos 2 a 3 meses. En la práctica clínica, se recomienda un período de tratamiento con Actos suficiente para evaluar las variaciones en la HbA_{1C} (3 meses), salvo que el control de la glucemia empeore. Después de la iniciación de la terapéutica con Actos, o con el aumento de la dosis, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por eventos adversos relacionados con la retención hídrica. (Ver Precauciones y Advertencias)

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos; por lo tanto, la utilización de Pioglitazona en pacientes menores de 18 años no está recomendada.

Uso en geriatría: En los estudios clínicos controlados contra placebo, aproximadamente 500 pacientes tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia en dichos pacientes, comparados con pacientes de menor edad.

Monoterapia

La monoterapia con Actos en pacientes con diabetes inadecuadamente controlada con la dieta y el ejercicio deberá iniciarse con dosis únicas de 15 mg ó 30 mg por día. En pacientes que no respondan adecuadamente a la dosis inicial de Actos, podrá aumentarse la dosis en forma gradual hasta 45 mg una vez por día. En pacientes que no respondan satisfactoriamente a la monoterapia, deberá considerarse la terapéutica combinada.

Terapéutica combinada

Sulfonilureas: El tratamiento con Actos en combinación con una Sulfonilurea podrá iniciarse con dosis de 15 mg ó 30 mg una vez por día. Podrá continuarse con la dosis habitual de la Sulfonilurea al iniciarse el tratamiento con Actos. Si los pacientes informan hipoglucemia, se deberá reducir la dosis de la Sulfonilurea.

Metformina: El tratamiento con Actos en combinación con Metformina podrá iniciarse con dosis de 15 mg ó 30 mg una vez por día. Podrá continuarse con la dosis habitual de Metformina al iniciarse el tratamiento con Actos. No es probable que se necesite ajustar la dosis de Metformina debido a hipoglucemia durante el tratamiento combinado con Actos.

Insulina: El tratamiento con Actos en combinación con insulina podrá iniciarse con dosis de 15 mg ó 30 mg una vez por día. Podrá continuarse con la dosis habitual de insulina al iniciarse el tratamiento con Actos. En pacientes tratados

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4560
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 71 MESA DE ENTRADAS

con Actos e insulina, podrá reducirse la dosis de insulina entre un 10% y 25% si el paciente informa hipoglucemia o si la concentración de glucosa en plasma disminuye por debajo de los 100 mg/dl. Los ajustes posteriores deberán determinarse en cada caso según la disminución en los valores de glucemia.

Dosis máxima recomendada

La dosis de Actos no deberá exceder los 45 mg diarios en monoterapia o en combinación con Sulfonilurea, Metformina, o insulina. No se han llevado a cabo estudios clínicos controlados con placebo con dosis superiores a los 30 mg una vez por día en terapéutica combinada.

No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver Farmacología Clínica, Farmacocinética y Metabolismo del fármaco).

No deberá iniciarse el tratamiento con Actos en pacientes con evidencia clínica de enfermedad hepática activa o niveles elevados de transaminasas séricas (TGP superior a 2,5 veces el límite normal) al inicio del tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones: Generales, Efectos hepáticos y Farmacología Clínica: Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática). Se recomienda un monitoreo de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Actos y en forma periódica durante el mismo (Ver Advertencias y Precauciones: Generales, Efectos hepáticos).

No existen datos disponibles sobre el empleo de Actos en combinación con otra tiazolidinediona.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con insuficiencia cardíaca establecida (Clase III o IV de la NYHA), la iniciación de la terapéutica con Pioglitazona, está contraindicada.

Actos está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia Cardíaca-Congestiva

La Pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar retención de líquidos cuando es utilizada sola o en combinación con otros agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina. La retención de líquidos puede causar o exacerbar el daño cardíaco. Luego de iniciar, y de aumentar la dosis de Pioglitazona, se deberá observar cuidadosamente a los pacientes, para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento de peso rápido o excesivo, disnea y/o edema). Si dichos signos y síntomas se presentaran, la insuficiencia cardíaca deberá ser tratada de acuerdo a las medidas convencionales. Más aún, se podrá considerar la discontinuación o la reducción de la dosis de ACTOS. La Pioglitazona deberá ser discontinuada si se observara posterior deterioro del estado cardíaco del paciente. Los pacientes con cardiopatías Clase III y IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) no fueron estudiados durante los estudios clínicos; por lo tanto, no se recomienda la Pioglitazona en estos pacientes (Ver Contraindicaciones).

La Pioglitazona no está recomendada en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

Diabetes tipo II e insuficiencia cardíaca congestiva (disfunción sistólica)

La Pioglitazona será iniciada a la menor dosis aprobada si se prescribe a pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (Clase II de la NYHA). Si fuera necesario un posterior aumento de dosis, la misma será incrementa-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4560
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 72 MESA DE ENTRADAS

da gradualmente solo después de varios meses de tratamiento con un monitoreo cuidadoso de: aumento de peso, edema, o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

A través de la información obtenida en un estudio clínico no se identificaron factores específicos que pudieran pronosticar un riesgo aumentado de contraer insuficiencia cardíaca congestiva cuando se combina el tratamiento con insulina.

Tumores de Vejiga

Se observaron tumores en la vejiga urinaria de ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de dos años. En dos estudios clínicos de 3 años de duración en los que se comparó la pioglitazona contra placebo o glibenclamida, se registraron 16/3.656 (0,44%) casos de cáncer de vejiga en pacientes tratados con pioglitazona en comparación con 5/3.679 (0,14%) en pacientes que no recibieron pioglitazona. Después de excluir a los pacientes con una exposición al medicamento del estudio inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis casos (0,16%) en el grupo de pioglitazona y dos casos (0,05%) en el grupo de placebo.

Un informe preliminar a los cinco años de un estudio observacional de cohortes en curso de 10 años de duración reportó un aumento no significativo del riesgo de cáncer de vejiga en sujetos expuestos a la pioglitazona, en comparación con sujetos nunca expuestos a la pioglitazona (HR 1,2 [IC 95%: 0,9-1,5]). En comparación con la no exposición, se asoció una duración del tratamiento con pioglitazona de más de 12 meses con un aumento del riesgo (HR 1,4 [IC 95%: 0,9-2.1]), que alcanzó significación estadística después de más de 24 meses de uso de pioglitazona (HR 1,4 [IC 95%: 1,03-2,0]). Los resultados preliminares de este estudio indicaron que la administración de pioglitazona durante más de 12 meses aumentó el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vejiga en cualquier año en un 40%, que equivale a un aumento absoluto de tres casos en 10.000 (de aproximadamente 7 en 10.000 [sin pioglitazona] a aproximadamente 10 en 10.000 [con pioglitazona]).

Los datos disponibles son insuficientes como para determinar si la pioglitazona es promotora de tumores en la vejiga urinaria. En consecuencia, no debe administrarse pioglitazona en pacientes con cáncer activo de vejiga y deberán considerarse los beneficios del control glucémico versus los riesgos desconocidos de la recurrencia del cáncer con pioglitazona en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga.

Generales

Actos ejerce su efecto antihiperglucémico sólo en presencia de insulina. Por lo tanto, Actos no deberá ser empleado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia: Los pacientes tratados con Actos en combinación con insulina o hipoglucemiantes orales pueden presentar riesgo de hipoglucemia, en cuyo caso será necesario reducir la dosis del agente concomitante.

Ovulación: En pacientes anovulatorias premenopáusicas con resistencia a la insulina, el tratamiento con tiazolidinedionas, entre las que se incluye Actos, puede provocar la reanudación de la ovulación. Como resultado de su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes pueden quedar embarazadas si no emplean métodos anticonceptivos adecuados.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Gaspar Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4350
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 73 MESA DE ENTRADAS

Efectos hematológicos: Actos puede producir disminuciones en la hemoglobina y en el hematócrito. En todos los estudios clínicos llevados a cabo, los valores medios de la hemoglobina declinaron en un 2% a 4% en los pacientes tratados con Actos. Estas alteraciones se produjeron principalmente durante las primeras 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento y luego se mantuvieron relativamente estables. Estas variaciones pueden estar relacionadas con un aumento del volumen plasmático y no han sido asociadas con ningún efecto hematológico clínicamente significativo (Ver Reacciones Adversas, Anormalidades de laboratorio).

Edema: Actos debe emplearse con precaución en pacientes con edema. En todos los estudios clínicos realizados en Estados Unidos (EEUU), se ha informado de casos de edema con mayor frecuencia en pacientes que recibían Pioglitazona que en el grupo tratado con placebo, aparentemente en una relación dosis-dependiente (Ver Reacciones Adversas). En la experiencia post-marketing, se ha informado de casos de iniciación o agudización del edema. Debido a que las tiazolidinedionas, incluyendo a la Pioglitazona, pueden provocar retención hídrica, la cual puede exacerbar o provocar insuficiencia cardíaca congestiva, la Pioglitazona deberá ser utilizada con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Los pacientes deberán ser controlados para síntomas y signos de insuficiencia cardíaca.

Edema macular: Se ha reportado edema macular en la experiencia post comercialización, en pacientes diabéticos que recibían Pioglitazona u otras tiazolidinodionas. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual pero otros fueron diagnosticados durante un examen oftalmológico de rutina. Algunos pacientes tenían edema periférico en el momento en que fue diagnosticado el edema macular.

Algunos pacientes mejoraron del edema macular luego de la discontinuación de la tiazolidinodiona. Se desconoce si existe una relación causal entre el edema macular y la Pioglitazona.

Los pacientes diabéticos deben someterse a un examen oftalmológico periódico, realizado por un oftalmólogo. Por otra parte, cualquier diabético que refiera cualquier tipo de síntoma visual, deberá ser derivado inmediatamente a un oftalmólogo, independientemente de las medicaciones que esté recibiendo o de otros hallazgos físicos (Ver Reacciones Adversas).

Cardiovasculares: En estudios clínicos controlados con placebo realizados en EEUU, que excluyeron a los pacientes con cardiopatías Clase III y IV de la NYHA, se informó que la incidencia de episodios adversos cardíacos serios relacionados a la expansión del volumen no aumentó en pacientes tratados con Pioglitazona como monoterapia o en combinación con Sulfonilureas o Metformina vs. pacientes tratados con placebo. En estudios donde se la combinó con insulina, un pequeño número de pacientes con antecedentes cardiológicos desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva cuando fueron tratados con Pioglitazona en combinación con insulina (Ver Advertencias). En los estudios clínicos con Pioglitazona no se estudiaron pacientes con cardiopatías Clase III y IV de la NYHA. Actos no está indicado en pacientes con cardiopatías Clase III y IV de la NYHA.

La experiencia post-marketing con Pioglitazona ha demostrado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con y sin enfermedad cardíaca previa.

Aumento de Peso: Se ha observado aumento de peso relacionado a la dosis con la administración de Pioglitazona sola y en combinación con otros agentes hipoglucemiantes (Tabla 1). El mecanismo de aumento de peso es incierto pero probablemente se deba a una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasa.

Tabla 1:Variación de peso (kg) desde visita basal durante estudios clínicos doble-ciegos con Pioglitazona

	Grupo Control (Placebo)	Pioglitazona 15 mg	Pioglitazona 30 mg	Pioglitazona 45 mg.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4555
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 74 MESA DE ENTRADAS

		Mediana (percentil 25-75)	Mediana (percentil 25-75)	Mediana (percentil 25-75)	Mediana (percentil 25-75)
Monoterapia		-1,4 (-2,7/0,0) n=256	0,9 (-0,5/3,4) n=79	1,0 (-0,9/3,4) n=188	2,6 (0,2/5,4) n=79
Tratamiento Combinado	Sulfonilurea	-0,5 (-1.8/0,7) n=187	2.0(0.2/3.2) n=183	3.1 (1.1/5.4) n=528	4.1(1.8/ 7.3) n= 333
	Metformina	-1,4 (-3,2/0,3) n=160	N/A	0.9 (-0.3/3.2) n=567	1.8 (-0.9/5.0)-n=407
	Insulina	0,2 (-1,4/1,4) n=182	2,3 (0,5/4,3) n=190	3,3 (0.9/6.3) n=522	4.1 (1.4/ 6.8) -n= 338

Efectos hepáticos: Otro agente perteneciente a la clase de tiazolidinedionas, la Troglitazona, ha sido asociado con hepatotoxicidad idiosincrásica y durante los estudios clínicos postmarketing se informaron casos muy aislados de insuficiencia hepática, transplantes de hígado y muerte. En los estudios clínicos controlados previos a la aprobación en pacientes con diabetes tipo 2, la Troglitazona fue más frecuentemente asociada con elevaciones clínicamente significativas de las enzimas hepáticas (TGP >3 veces el límite superior normal) en comparación con el placebo, registrándose casos muy aislados de ictericia reversible.

Más de 4500 sujetos han sido tratados con Actos en estudios clínicos en todo el mundo. En los estudios clínicos llevados a cabo en EE.UU., más de 2500 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron Actos. No hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por la droga o elevación de los niveles de TGP.

Se ha informado que durante un estudio clínico controlado contra placebo llevado a cabo en los Estados Unidos, solamente 4 de 1526 pacientes (0,26%) tratados con Pioglitazona y 2 de 793 pacientes (0,25%) tratados con placebo alcanzaron valores de TGP 3 veces mayores o iguales al límite superior de lo normal. Las elevaciones de TGP en los pacientes tratados con Actos fueron reversibles y no estuvieron claramente relacionadas con el tratamiento con Actos.

Si bien los datos clínicos disponibles no demuestran ninguna evidencia de elevaciones de TGP o hepatotoxicidad inducida por Actos, la Pioglitazona se encuentra estructuralmente relacionada con la Troglitazona, que ha sido asociada con hepatotoxicidad idiosincrásica y casos aislados de insuficiencia hepática, transplante de hígado y muerte. Hasta tanto no se disponga de más estudios clínicos amplios, prolongados y controlados y de resultados de seguridad postmarketing posteriores al amplio uso clínico de Actos para definir con mayor precisión su perfil de seguridad hepática, se recomienda un monitoreo periódico de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con Actos. Deberán evaluarse los niveles séricos de TGP (transaminasa glutámico pirúvica) antes de iniciar el tratamiento con Actos en todos los pacientes, cada 2 meses durante el primer año de tratamiento y posteriormente en forma periódica. También deberán realizarse pruebas de la función hepática en aquellos pacientes con síntomas de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, orina oscura. La continuación o no del tratamiento con Actos quedará supeditada al criterio médico en base a los resultados de laboratorio. Si se observara ictericia, deberá suspenderse el tratamiento.

No deberá iniciarse la terapéutica con Actos en pacientes con evidencia clínica de enfermedad hepática activa o niveles de TGP que excedan 2.5 veces el límite normal. Los pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas (TGP 1 a 2.5 veces el límite superior normal) en la medición basal o en cualquier momento durante el tratamiento con Actos deberán ser evaluados para determinar la causa de dicha elevación. La iniciación o la continuación del tratamiento con Actos en pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas deberá realizarse con precaución junto con el adecuado seguimiento clínico que podrá incluir controles más frecuentes de las enzimas hepáticas. Si los niveles séricos de TGP aumentaran >2.5 veces el límite superior normal, deberán realizarse pruebas de la función hepática con mayor frecuencia hasta que dichos niveles se normalicen o retornen al valor basal. Si los niveles de TGP excedieran 3 veces

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4566
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 75 MESA DE ENTRADAS

el límite superior normal, la prueba deberá repetirse a la brevedad posible. El tratamiento deberá suspenderse si los niveles de TGP permanecen >3 veces el límite superior normal o si el paciente presenta ictericia.

Aún no hay datos disponibles para evaluar la seguridad de Actos en pacientes tratados con Troglitazona que manifestaron anormalidades hepáticas, disfunción hepática o ictericia. No deberá emplearse Actos en pacientes que presentaron ictericia con el tratamiento con Troglitazona. En aquellos pacientes con enzimas hepáticas normales que sean transferidos de la Troglitazona a Actos, se recomienda un período libre de droga de una semana antes de comenzar el tratamiento con Actos.

Fracturas: En un estudio randomizado (PROactive) en pacientes con diabetes tipo II (duración media de la diabetes: 9.5 años), se observó una incidencia aumentada de fracturas óseas en pacientes mujeres que recibieron Pioglitazona. Durante un seguimiento promedio de 34.5 meses, la incidencia de fracturas en mujeres fue 5.1% (44/870) para la Pioglitazona, versus 2.5% (23/905) para el placebo. La diferencia se observó después del primer año de tratamiento, y permaneció durante el transcurso del estudio. La mayoría de las fracturas observadas en pacientes mujeres fueron fracturas extravertebrales, incluyendo fracturas de miembros inferiores, y fracturas de miembro superior distal. No se observó un aumento de los índices de fracturas en los hombres tratados con Pioglitazona (1.7%/30/1735) versus placebo 2.1% (37/1728). El riesgo de fractura deberá ser considerado en el cuidado de los pacientes, especialmente en mujeres, tratadas con Pioglitazona, y se deberá prestar atención, para evaluar y mantener la integridad ósea de acuerdo a los cuidados habituales.

Pruebas de laboratorio

Deberán realizarse periódicamente determinaciones de HbA_{1C} y glucemia en ayunas para evaluar el control glucémico y la respuesta terapéutica a Actos.

Se recomienda un monitoreo de las enzimas hepáticas antes de la iniciación del tratamiento con Actos en todos los pacientes y posteriormente en forma periódica (Ver Advertencias y Precauciones: Generales, Efectos hepáticos y Reacciones Adversas: Niveles de transaminasas séricas).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la fertilidad

Durante la evaluación prospectiva de la citología urinaria, que comprendió más de 1800 pacientes que recibían Pioglitazona en estudios clínicos de hasta un año de duración, no se identificaron nuevos casos de tumores vesicales. Ocasionalmente, se observaron resultados anormales de citología urinaria que indicaban una posible neoplasia, tanto en pacientes tratados con Pioglitazona (0.72 %) como en aquellos tratados con placebo (0.88%).

En dos estudios clínicos de tres años de duración, en los cuales la Pioglitazona fue comparada contra placebo o contra Gliburida, hubo 16/3656 reportes (0.44%) de cáncer de vejiga en pacientes que recibían Pioglitazona, comparados con 5/3679 (0.14%) en pacientes que no recibían Pioglitazona.

Después de la exclusión de aquellos pacientes en quienes la exposición a la droga en estudio fuera menor de un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis casos (0.16%) en el grupo de Pioglitazona y dos (0.05%) en el grupo con placebo.

El Clorhidrato de Pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios de toxicidad genética que incluyó ensayo bacteriano de Ames, ensayo de mutación de genes de avance en células de mamíferos (CHO/HPRT y AS52/XPRT),

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4555
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

7425

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 76 MESA DE ENTRADAS

ensayo citogenético *in vitro* con células pulmonares de hámster chino, ensayo de síntesis de ADN no programada y ensayo *in vivo* de micronúcleos.

Embarazo

Embarazo categoría C: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Actos deberá emplearse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Debido a que la reciente información indica claramente que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo se encuentran asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas y mayor morbilidad y mortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan emplear insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucemia lo más cercanos posibles al normal.

Lactancia

Se desconoce si Actos se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas sí lo hacen, Actos no debe ser administrado durante la lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las siguientes drogas fueron estudiadas en voluntarios sanos con la co-administración de Pioglitazona 45 mg una vez al día:

Anticonceptivos orales: La coadministración de Pioglitazona (45 mg una vez al día) y un anticonceptivo oral (1 mg de Noretindrona más 0.035 mg de Etinilestradiol una vez al día) durante 21 días, provocaron un 11% y 11-14 % de disminución en el AUC del Etinilestradiol y de la C_{max} respectivamente. No hubo cambios significativos en el AUC de la Noretindrona (0-24 h) y en la C_{max}. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del Etinilestradiol, el significado clínico de estos hallazgos, es desconocido.

Clorhidrato de Fexofenadina: la coadministración de Pioglitazona durante 7 días con 60 mg de Fexofenadina administrados oralmente dos veces al día, no provocó efectos significativos en la farmacocinética de la Fexofenadina.

Glipizida: En voluntarios sanos, la coadministración de Actos (45 mg una vez por día) y Glipizida (5 mg una vez por día) durante 7 días no alteró la farmacocinética de equilibrio de la Glipizida.

Digoxina: En voluntarios sanos, la coadministración de Actos(45 mg una vez por día) y Digoxina (0,25 mg una vez por día) durante 7 días no alteró la farmacocinética de equilibrio de la Digoxina.

Warfarina: En voluntarios sanos, la coadministración de Actos(45 mg una vez por día) durante 7 días con Warfarina no alteró la farmacocinética de estado de equilibrio de la Warfarina. Además, Actos no posee efectos clínicamente significativos sobre el tiempo de protrombina cuando se administra a pacientes que reciben tratamiento crónico de Warfarina.

Metformina: En voluntarios sanos, la coadministración de Metformina (1g) y Actos (45 mg) después de 7 días de Actos (45 mg una vez por día) no alteró la farmacocinética de la dosis única de Metformina.

Midazolam: La administración de Pioglitazona durante 15 días, seguida por una dosis única de jarabe de Midazolam, provocó una reducción del 26% de la Cmax y el AUC del Midazolam.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

7425

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 77 MESA DE ENTRADAS

Ranitidina: La coadministración de Pioglitazona durante siete días con Ranitidina administrada oralmente durante cuatro o siete días no provocaron efectos significativos en la farmacocinética de la Pioglitazona. La Pioglitazona no demostró efectos significativos sobre la farmacocinética de la Ranitidina.

Nifedipina ER: La coadministración de Pioglitazona durante siete días, con 30 mg de Nifedipina ER por vía oral una vez al día durante 4 días a hombres y mujeres voluntarios, provocaron valores de cuadrados medios mínimos (90% de IC) para la Nifedipina no modificada de 0.83 (0.73- 0.95) para la Cmax, y 0.88 (0.80-0.96) para el AUC. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética de la Nifedipina, el significado clínico de este hallazgo, es desconocido.

Ketoconazol: La coadministración de Pioglitazona durante siete días con 200 mg de Ketoconazol dos veces al día, provocaron valores de cuadrados medios mínimos (IC90%) de la Pioglitazona no modificada de 1.14 (1.06-1.23) para la C_{max}; 1.34 (1.26-1.41) para el AUC, y 1.87 (1.71-2.04) para la C_{min}.

Atorvastatina cálcica: La coadministración de Pioglitazona con Atorvastatina cálcica 80 mg diarios durante siete días provocaron valores de los cuadrados medios mínimos (IC90%), de la Pioglitazona no modificada de 0.69 (0.57-0.85) para la Cmax, 0.76 (0.65-0.88) para el AUC y 0.96 (0.87-1.05) para la C_{min}. Para la Atorvastatina no modificada, los valores de los cuadrados medios mínimos (IC90%) fueron 0.77 (0.66-0.90) para la C_{max}, 0.86 (0.78-0.94) para el AUC y 0.92 (0.82-1.02) para la C_{min}.

Teofilina: La coadministración de Pioglitazona con 400 mg de teofilina durante siete días, dos veces al día no provocaron cambios farmacocinéticos de ninguna de las dos drogas.

Gemfibrozil: La administración concomitante de Gemfibrozil (600 mg diarios por vía oral), un inhibidor de la CYP2C8, con Pioglitazona (30 mg por vía oral) a diez voluntarios sanos tratados previamente durante 2 días antes con Gemfibrozil (600 mg por vía oral, dos veces al día), provocó una exposición a la Pioglitazona (AUC 0-24) del 226% con respecto a la exposición a la Pioglitazona en ausencia del Gemfibrozil.

Rifampicina: La administración concomitante de Rifampicina (600 mg una vez al día por vía oral), un inductor de la CYP2C8, con Pioglitazona (30 mg vía oral) a diez voluntarios sanos tratados previamente durante 5 días antes con Rifampicina (600 mg duna vez al día por vía oral) provocó una disminución del 54% en el AUC de la Pioglitazona.

La isoforma CYP3A4 del citocromo P-450 es parcialmente responsable del metabolismo de la Pioglitazona. No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción farmacocinética con ACTOS y otras drogas metabolizadas por esta enzima, tales como: Eritromicina, Astemizol, bloqueadores de los canales del calcio, Cisaprida, corticoides, Ciclosporina, Tacrolimus, Triazolam y Trimetrexato, así como tampoco con inhibidores tales como Itraconazol.

Un inhibidor enzimático de la CYP2C8 (como el Gemfibrozil), puede aumentar significativamente el AUC de la Pioglitazona, y un inductor enzimático de la CYP2C8 (como la Rifampicina), puede disminuir significativamente el AUC de la Pioglitazona. Por lo tanto, si un inhibidor o un inductor de la CYP2C8 se inicia o se discontinúa durante el tratamiento con Pioglitazona, pueden ser necesarios cambios en el tratamiento de la diabetes, basados en la respuesta clínica.

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos a nivel mundial, más de 5900 pacientes con diabetes tipo II han sido tratados con Pioglitazona. En estudios clínicos realizados en Estados Unidos, más de 4700 pacientes fueron tratados con Pioglitazona, más de 3300 fueron tratados durante seis meses o más, y más de 450 pacientes por un año o más tiempo.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4555
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 78 MESA DE ENTRADAS

La siguiente tabla (2) muestra la incidencia global y los tipos de episodios adversos informados en los estudios clínicos controlados con placebo en los que se administró Actos como monoterapia en dosis únicas de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg ó 45 mg diarios.

Tabla 2 - Estudios clínicos con monoterapia de Actos controlados con placebo: Episodios adversos informados con una incidencia ≥ 5% en los pacientes tratados con Actos

(% de pacientes)	Placebo N=259	ACTOS N=606
Infección respiratoria alta	8.5	13..2
Cefalea	6.9	9.1
Sinusitis	4.6	6.3
Mialgia	2.7	5.4
Trastornos odontológicos	2.3	5.3
Diabetes mellitus agravada	8.1	5.1
Faringitis	0.8	5.1

La mayoría de los episodios adversos ocurridos en estudios clínicos registraron una incidencia similar entre los grupos tratados con Pioglitazona como monoterapia, y aquellos tratados en combinación de Sulfonilureas, Metformina e insulina. Se informó de un aumento en la incidencia de edema en aquellos pacientes tratados con Pioglitazona e insulina comparados con los que recibían insulina solamente.

En el estudio de Pioglitazona más insulina (n= 379), diez pacientes tratados con Pioglitazona más insulina desarrollaron disnea y también, en algún momento durante la terapia presentaron cambios de peso o edema. Siete de estos diez pacientes recibieron diuréticos para tratar estos síntomas. Esto no fue reportado en el grupo de insulina más placebo.

La incidencia de retiro de pacientes de los estudios clínicos debido a eventos adversos, sin contar los casos de hiperglucemia, fue similar en los pacientes tratados con placebo (2,8%) o Pioglitazona (3,3%).

Se informó de hipoglucemia leve a moderada durante el tratamiento combinado con Sulfonilureas o insulina. Se registró hipoglucemia en el 1% de los pacientes tratados con placebo y en el 2% de los pacientes tratados con Pioglitazona en combinación con Sulfonilureas. Cuando se utilizó la combinación con insulina, se informó de hipoglucemia en un 5% de los pacientes tratados con placebo, en un 8% de los pacientes tratados con Pioglitazona 15 mg, y en un 15% de los pacientes tratados con Pioglitazona 30mg (Ver Advertencias y Precauciones - Generales, Hipoglucemia).

En estudios clínicos doble-ciego desarrollados en EEUU, se informó de casos de anemia en el 1% de los pacientes tratados con Pioglitazona y en el 0,0% de los pacientes tratados con placebo en estudios con monoterapia. Se describieron casos de anemia en el 1,6% de los pacientes tratados con Pioglitazona y el 1,6% de los pacientes tratados con placebo en combinación con insulina. Además, se informó de anemia en el 0,3% de los pacientes tratados con Pioglitazona y en el 1,6% de los pacientes tratados con placebo en combinación con las Sulfonilureas. Finalmente, se registró un 1,2% de pacientes con anemia en el grupo tratado con Pioglitazona en combinación con Metformina, siendo del 0,0% en el grupo tratado con placebo y Metformina.

En estudios de monoterapia, se informó de casos de edema en el 4,8% de los pacientes tratados con Pioglitazona vs. 1,2% de los pacientes tratados con placebo. Se informaron casos de edema con mayor frecuencia en el estudio que utilizaba combinación con insulina (15,3% de pacientes tratados con Pioglitazona vs. 7,0% de los pacientes tratados

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4560
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 79 MESA DE ENTRADAS

con placebo). Todos los episodios adversos fueron considerados de intensidad leve o moderada (Ver Advertencias y Precauciones – Generales- Edema).

En estudios combinados, se informó edema en un 7,2% de los pacientes tratados con Pioglitazona y Sulfonilureas comparado con el 2,1% de los pacientes tratados con Sulfonilureas solamente. En estudios combinados con Metformina, presentó edema un 6,0% de los pacientes que recibió tratamiento combinado comparado con el 2,5% de los pacientes que recibieron Metformina solamente. En estudios combinados con insulina, se informó de edema en el 15,3% de los pacientes con tratamiento combinado comparado con el 7,0% de los pacientes tratados con insulina solamente (Ver Advertencias y Precauciones, Edema). La mayoría de los episodios fueron considerados leves o moderados en intensidad.

También se han reportado casos de nuevo comienzo o bien empeoramiento de edema macular con agudeza visual disminuida, en la vigilancia post comercialización (Ver Advertencias y Precauciones, Edema macular)

En un estudio de 16 semanas de duración con terapia combinada de Pioglitazona más insulina, un mayor número de pacientes con la terapia combinada desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva (1.1%) comparado con ninguno bajo la terapia con insulina solamente. (Ver Advertencias y Precauciones, insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos).

Anormalidades de laboratorio

Hematológicas: Actos puede producir disminuciones en la hemoglobina y el hematócrito. En todos los estudios clínicos, los valores medios de la hemoglobina descendieron en un 2% a 4% en los pacientes tratados con Actos. Estas variaciones por lo regular se produjeron en las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y posteriormente se mantuvieron relativamente estables. Dichas variaciones pueden estar relacionadas con el mayor volumen plasmático asociado con el tratamiento con Actos y no han sido asociadas con ningún efecto hematológico clínicamente significativo.

Niveles de Transaminasas Séricas: Durante el transcurso de todos los estudios clínicos realizados en los Estados Unidos, solamente 14 de 4780 (0.30%) pacientes tratados con Pioglitazona alcanzaron valores de TGP 3 veces mayores o iguales al límite superior al normal. Todos los pacientes con controles de seguimiento, demostraron tener elevaciones reversibles de la TGP. En la población de pacientes tratados con Pioglitazona, los valores medios de bilirrubina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina y GGT decrecieron en la visita final comparados con los valores basales. Menos del 0,9% de los pacientes tratados con Pioglitazona fueron retirados de los estudios clínicos realizados en los Estados Unidos debido a tests de función hepática anormales. En los estudios clínicos pre-aprobación, no se registraron casos de reacciones farmacológicas idiosincrásicas que derivaran en insuficiencia hepática (Ver Advertencias y Precauciones, Efectos hepáticos).

Niveles de CPK: Se observaron elevaciones transitorias y esporádicas de la fosfocreatinquinasa (CPK) en las pruebas de laboratorio requeridas durante los estudios clínicos. Una única elevación aislada de más de diez veces por encima del nivel superior normal (valores de 2150 hasta 11400 UI/l) se observaron en 9 pacientes. Seis de estos pacientes continuaron recibiendo Pioglitazona, dos pacientes habían completado la medicación en estudio en el momento de la elevación enzimática, y un paciente discontinuó la medicación en estudio debido a dicha elevación. Estas elevaciones se resolvieron sin secuelas clínicas aparentes. Se desconoce la relación de estos episodios con el tratamiento con Actos.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4550
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7425

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 80 MESA DE ENTRADAS 14

SOBREDOSIFICACION

Durante los estudios clínicos controlados se registró un caso de sobredosis con Actos. Un hombre ingirió 120 mg por día durante 4 días, luego 180 mg por día durante 7 días. El paciente no reveló síntomas clínicos durante ese período. En caso de sobredosis, iniciar tratamiento adecuado de sostén de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse en Argentina 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

PRESENTACION

Actos se presenta en comprimidos de 15 mg, 30 mg y 45 mg de la siguiente manera:

- ✓ Comprimidos de 15 mg: Frascos de 15 y 30 comprimidos.
- ✓ Comprimidos de 30 mg: Frascos de 15 y 30 comprimidos.
- ✓ Comprimidos de 45 mg: Frascos de 15 y 30 comprimidos.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30°C. Mantener el envase herméticamente cerrado y proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.832

Elaborado por Takeda Pharmaceutical Company Ltd., 17-85 Jusohonmachi 2-Chome, Yodogawa-Ku-Osaka, Japón - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. – Ing. E. Butty 240, Piso 13, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida Farmacéutica

Fecha de última revisión: Noviembre 2007 – Aprobado por Disposición ANMAT N° 0235/08, 22/Ene/2008.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
celina.marun@abbott.com
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4660
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott