



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1076**

BUENOS AIRES, 18 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020082-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q. e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HIGLUCEM / PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg, aprobada por Certificado N° 51.883.

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

6077/97.



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

1076

Que a fojas 100 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 HIGLUCEM / PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg, aprobada por Certificado N° 51.883 y Disposición N° 8321/04, propiedad de la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 50 a 85.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 8321/04 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 61, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

9

H



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

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

DISPOSICIÓN N° 1076

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.883 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020082-12-3

DISPOSICIÓN N°

1076

nc


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT.



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....1076.. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.883 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8321/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008888-04-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 8321/04.-	Prospectos de fs. 50 a 85, corresponde desglosar de fs. 50 a 61.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q. e I., Titular del Certificado de

Handwritten signature and initials.



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

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

Autorización Nº 51.883 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... 18 FEB 2013

Expediente Nº 1-0047-0000-020082-12-3

DISPOSICIÓN Nº

nc

11076


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

1
7



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

HIGLUCEM®
PIOGLITAZONA
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula:

Comprimidos de 15 mg:

Pioglitazona clorhidrato 16,53 mg
Almidón glicolato sódico 3,00 mg
Celulosa microcristalina 39,47 mg
Lactosa monohidrato 80,00 mg
Estearato de magnesio 1,00 mg

Comprimidos de 30 mg:

Pioglitazona clorhidrato 33,07 mg
Almidón glicolato sódico 6,00 mg
Celulosa microcristalina 78,93 mg
Lactosa monohidrato 80,00 mg
Estearato de magnesio 2,00 mg

Comprimidos de 45 mg:

Pioglitazona clorhidrato 49,60 mg
Almidón glicolato sódico 9,00 mg
Celulosa microcristalina 118,40 mg
Lactosa monohidrato 120,00 mg
Estearato de magnesio 3,00 mg



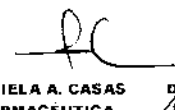

Acción terapéutica:

La 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, la 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:

HIGLUCEM® está indicada como complemento de la dieta y el ejercicio físico a fin de mejorar el control de la glucemia en pacientes que sufren diabetes tipo 2. Está indicado como monoterapia. También puede indicarse en combinación con una sulfonilurea, con metformina o insulina, cuando a la dieta y el ejercicio físico más uno solo de esos agentes no producen el control adecuado de la glucemia.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ GERENTE
ELENA RUT ZIFFER APODERADA



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

Acción farmacológica

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 reducir la resistencia a la insulina, la pioglitazona baja las concentraciones de glucosa en sangre, disminuye los niveles de insulina en plasma y reduce los valores de 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, la pioglitazona combinada con sulfonilurea, metformina o insulina produjo un efecto potenciado sobre el control glucémico.

La pioglitazona es un agente antidiabético del grupo de las tiazolidinedionas que para su 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 la insulina. La pioglitazona es un agonista potente y muy selectivo de los receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPAR γ). Los receptores PPA se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina; tales tejidos son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. Al activarse los receptores nucleares PPAR γ , se modula la transcripción de varios genes sensibles a la insulina encargados de controlar 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 de 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.


Farmacocinética

Las concentraciones séricas de la pioglitazona total (pioglitazona más sus metabolitos activos) permanecen elevadas 24 horas después de la administración, con tomas de una vez por día. El estado estable para las concentraciones séricas de pioglitazona y de pioglitazona total se alcanza dentro de los 7 días. En estado estable, dos metabolitos de la pioglitazona

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

1978 3



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

Con una toma oral en ayunas, la pioglitazona en suero se puede medir a los 30 minutos, y las concentraciones pico se observan dentro de las 2 horas. La ingestión de alimentos, hace que la concentración pico tarde un poco más en alcanzarse y se dé dentro de las 3 o 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 $0,63 \pm 0,41$ l/kg de peso corporal. La pioglitazona presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas (>99%) sobre todo con la albúmina sérica. La pioglitazona se une con otras proteínas séricas, pero con una afinidad menor. Los metabolitos M-III y M-IV también tienen una gran afinidad con la albúmina sérica (unión >98%).

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

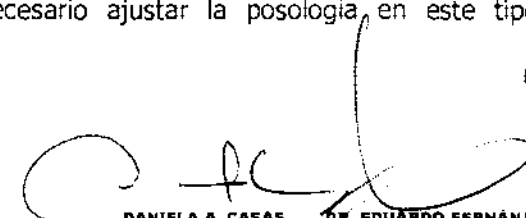
Como promedio, las vidas medias séricas de la pioglitazona y la pioglitazona total van de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas respectivamente. Se calcula que el clearance aparente de la pioglitazona está entre los 5 y 7 l/hora.


. 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-V 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 posología, en este tipo de pacientes (ver Posología).

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



. Insuficiencia hepática:

Comparados con los sujetos de control normales, los pacientes con insuficiencia hepática (Score de Child-Pugh B/C) presentan una reducción cercana al 45% en las concentraciones pico medias de la pioglitazona y la pioglitazona total, pero no manifiestan ningún cambio en el ABC media.

No se debe iniciar el tratamiento con pioglitazona si el paciente manifiesta evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si los niveles de 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 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 hemoglobina A1c (HbA1cd) 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:

HIGLUCEM[®] debe ser administrada 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 HbA1C, que es un mejor parámetro de control glucémico a largo plazo que la medición de glucemia en ayunas únicamente. La HbA1C refleja los niveles de glucemia de los últimos 2 a 3 meses. En la práctica clínica, se recomienda un período de tratamiento con HIGLUCEM[®] suficiente para evaluar las variaciones en la HbA1C (3 meses), salvo que el control de la glucemia empeore.

Monoterapia:

La monoterapia con HIGLUCEM[®] 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 HIGLUCEM[®], podrá aumentarse la dosis en forma gradual hasta 45 mg 1 vez por día. En pacientes que no respondan satisfactoriamente a la monoterapia, deberá considerarse la terapéutica combinada.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Terapéutica combinada:

Sulfonilureas: El tratamiento con HIGLUCEM® en combinación con una sulfonilurea podrá iniciarse con dosis de 15 mg ó 30 mg 1 vez por día. Podrá continuarse con la dosis habitual de la sulfonilurea al iniciarse el tratamiento con HIGLUCEM®. Si los pacientes presentan hipoglucemia se debe disminuir la dosis de sulfonilurea.

Metformina: Podrá continuarse con la dosis habitual de metformina al iniciarse el tratamiento con HIGLUCEM® (15 o 30 mg/día). Es poco probable que se necesite ajustar la dosis de metformina debido a hipoglucemia durante el tratamiento combinado con HIGLUCEM®.

Insulina: El tratamiento con HIGLUCEM® en combinación con insulina podrá iniciarse con dosis de 15 mg ó 30 mg 1 vez por día. Podrá continuarse con la dosis habitual de insulina al iniciarse el tratamiento con HIGLUCEM®. En pacientes tratados con HIGLUCEM® 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 HIGLUCEM® no deberá exceder los 45 mg diarios debido a que no se han estudiado dosis superiores a 45 mg 1 vez por día en estudios clínicos controlados con placebo. No se han llevado a cabo estudios clínicos controlados con placebo con dosis superiores a los 30 mg 1 vez por día en terapéutica combinada. No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No deberá iniciarse el tratamiento con HIGLUCEM® 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. Se recomienda un monitoreo de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con HIGLUCEM® y en forma periódica durante el mismo. No se dispone de datos con respecto al empleo de HIGLUCEM® en pacientes menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda la administración de HIGLUCEM® en pacientes pediátricos. No existen datos disponibles sobre el empleo de HIGLUCEM® en combinación con otra tiazolidinediona.

Contraindicaciones:


Hipersensibilidad la principio activo o a cualquiera de sus componentes.


Advertencias:


El manejo de la diabetes tipo 2 deberá incluir control de dieta. La restricción de calorías, la pérdida de peso y el ejercicio resultan esenciales para el adecuado tratamiento del paciente diabético porque ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto es importante no sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también en el mantenimiento de la eficacia con la droga. Antes de comenzar la terapia con Pioglitazona, se deberán investigar y tratar las causas secundarias del 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 glucosilada. 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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



medicamento puede causar el reinicio de la ovulación en las mujeres pre-menopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Por lo tanto, puede resultar necesario tomar medidas anticonceptivas. Al igual que otras tiazolidinedionas, pioglitazona puede aumentar la posibilidad de desarrollo de retención hídrica (tanto al utilizarse la droga en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos, incluido insulina), situación que podría desencadenar o exacerbar un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que presenten antecedentes de patología previa a nivel cardiovascular, especialmente enfermedad coronaria, cirugía de bypass e infarto agudo de miocardio previos. Cada paciente deberá ser evaluado acerca de la presencia de signos y síntomas que pudieran sugerir falla cardíaca, indicándose, si existieran, la suspensión de la droga.

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

ADVERTENCIA: Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidinedionas.

Las tiazolidinedionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

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


2) La administración de tiazolidinedionas (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 cardíaca (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 cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

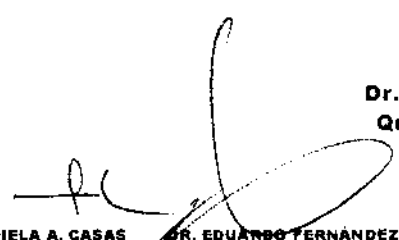
Existe un leve aumento del riesgo de padecer cáncer de vejiga en los pacientes que reciben pioglitazona. No deberán recibir pioglitazona: pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga o hematuria en la que aún no se diagnostique la causa. Se deberán controlar los pacientes cada 3 a 6 meses y si no hay respuesta terapéutica deberá suspenderse el medicamento. Descartar otros factores de riesgo: edad, tabaco, exposición a fármacos y tóxicos previo al inicio de tratamiento con pioglitazona. En los pacientes añosos considerar la menor dosis efectivo posible.


Precauciones:

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

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



. **Cardíacas:** En un estudio controlado con placebo en pacientes pertenecientes a clasificación I y II de la Asociación Cardíaca de Nueva York, la monoterapia con pioglitazona, así como su asociación con sulfonilureas o metformina, no mostró aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados a la expansión de volumen en comparación a los pacientes tratados con placebo. En estudios en los que se utilizó la combinación de pioglitazona e insulina, un reducido número de pacientes que presentaban antecedentes previos de enfermedad cardíaca, desarrollaron un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva. También se informaron casos luego del uso de la droga en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca.

. **Edema:** La pioglitazona deberá ser usada con cuidado en pacientes que presentan edemas. Se ha informado la aparición de edemas tanto con el uso de la pioglitazona en monoterapia como en terapia combinada.

. **Incremento de peso:** Se ha informado incremento de peso con el uso de pioglitazona sola y en combinación con otros hipoglucemiantes. No está claro el mecanismo de su producción, pero probablemente se deba a una combinación de retención hídrica y acumulación de tejido graso.


. **Hipoglucemia:** los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucémicos orales tal vez estén expuestos a 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 tiazolidinedionas, incluyendo pioglitazona probablemente reanude la ovulación. Debido a las mejoras en la resistencia a la insulina, puede que estas pacientes estén expuestas a embarazos si no se usa un método anticonceptivo adecuado.


. **Hematológicas:** pioglitazona puede producir descensos en la hemoglobina y el hematocrito. En todos los estudios clínicos, los valores medios de hemoglobina cayeron entre un 2% y un 4% para los pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios se dieron ante todo en las primeras 4 a 12 semanas de terapia, y luego de ellos, los valores permanecieron relativamente constantes. Es posible que los cambios hayan estado relacionados con el aumento del volumen plasmático y que no hayan tenido que ver con ningún efecto clínico hematológico significativo.

. **Efectos hepáticos:** si bien los datos clínicos disponibles no muestran evidencia de que pioglitazona induzca hepatotoxicidad o elevaciones de la ALT, la pioglitazona, por su estructura, está relacionada con la troglitazona, la que si se asoció con hepatotoxicidad idiosincrática y con casos aislados de insuficiencia hepática, trasplantes 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 mas precisión el perfil de seguridad hepática para pioglitazona, así que, en consecuencia se recomienda someter a los pacientes a monitoreos periódicos de las enzimas hepáticas. En todos los pacientes evaluar los niveles de ALT (alanina transaminasa) en suero antes de iniciar la terapia con pioglitazona, cada dos meses durante el primer año de terapia, y a partir de allí, periódicamente. También evaluar la función hepática de los pacientes cuando éstos presenten síntomas que sugieran alguna disfunción hepática, como ser náuseas vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, orina oscura. Para decidir si el paciente continua la terapia con pioglitazona habrá que basarse en un criterio clínico.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



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 sus 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 más frecuentes. Si los niveles séricos de transaminasas aumentaron (ALT >2.5 veces el límite superior de lo normal) hay que evaluar las pruebas de la función hepática con más frecuencia, hasta que esos niveles vuelvan a los valores normales previos al tratamiento. Si los niveles de ALT son 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 lo normal, o si el paciente tiene ictericia, el tratamiento de pioglitazona debe discontinuarse. No hay datos disponibles para evaluar la seguridad de pioglitazona en pacientes que sufrieron anomalías hepáticas, disfunción hepática o ictericia mientras estaban tomando troglitazona. El fármaco no debe usarse en pacientes que sufrieron ictericia mientras tomaban troglitazona. Para los pacientes con enzimas hepáticas normales que se pasan de troglitazona a pioglitazona se recomienda hacer un wash-out durante una semana antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona.

. pruebas de laboratorio: Se debe medir con periodicidad la 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 tiazolidinediona 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 cual 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.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



. 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 significativo clínicamente sobre el tiempo de la protombina cuando fue administrado 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, el cisapride, los corticosteroides, la ciclosporina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el tacrolimus, el triazolam y el trimetrexato y drogas inhibitoras como el ketoconazol y el itrazonazol. 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 concomitantemente con pioglitazona.

. Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad: En estudios sobre carcinogenicidad en ratas machos y hembras a dosis orales de 63 mg/kg como máximo (alrededor de 14 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m², 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/m²); no está clara la relación entre estos descubrimientos en ratas machos y humanos. En un estudio de dos años sobre carcinogenicidad en ratones machos y hembras a dosis orales de 100mg/kg/día como máximo (Cerca de 11 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m²), 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 observaron citologías urinarias anormales-indicadores posibles de malignidad-en 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 programadas de ADN y un ensayo micronucleico in vivo.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con clorhidrato de pioglitazona oral a un máximo de 40 mg/kg todos los días antes del apareamiento y la gestación y durante éstos cerca de 9 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos en base a mg/m²)

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



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/m2, respectivamente)

No hay estudios adecuados bien controlados sobre mujeres embarazadas. Sólo debería usarse pioglitazona en el embarazo si el beneficio 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 HIGLUCEM 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 mas jóvenes en cuanto a la efectividad y seguridad del medicamento.


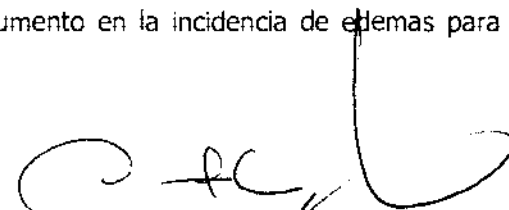

Reacciones adversas:

En estudios controlados de pioglitazona como monoterapia vs. Placebo, los efectos adversos informados con una frecuencia \geq 5% fueron:

	%
Infección del tracto respiratorio superior	13.2
Cefalea	9.1
Sinusitis	6.3
Mialgia	5.4
Desórdenes odontológicos	5.3
Diabetes mellitus agravada	5.1
Faringitis	5.1

En general, los efectos adversos informados cuando se utilizó pioglitazona en combinación con sulfonilureas, metformina o insulina fueron similares a los informados durante la monoterapia con pioglitazona, salvo un aumento en la incidencia de edemas para el estudio combinados

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS DR. EDUARDO FERNÁNDEZ ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA GERENTE APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA



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 o insulina. Cuando se utilizó pioglitazona o placebo en combinación con una sulfonilurea, se informó hipoglucemia en un 1% de los pacientes tratados con placebo y en un 2 % de los tratados con pioglitazona. En combinación con insulina, se informó hipoglucemia en un 5% de los pacientes tratados con placebo, un 8% de los tratados con pioglitazona a 15 mg y un 15 % de los pacientes tratados con pioglitazona 30 mg.

Durante los estudios a doble ciego, para los estudios de monoterapia, se informó anemia en una 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 paciente tratados con pioglitazona y en un 1.6% de los pacientes tratados con placebo. En combinación con sulfonilurea, se informó anemia para un 0.3% 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.


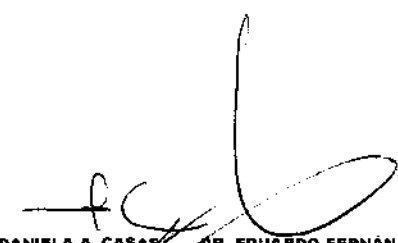

En estudios realizados con pioglitazona en terapia combinada con sulfonilurea, metformina o insulina, la incidencia de edema fue mayor en los tratamientos combinados que cuando las mismas drogas se administraron como monoterapia. En pacientes tratados con pioglitazona más insulina hubo mayor incidencia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

Anormalidades en los parámetros de laboratorio:

. Hematológicas: La pioglitazona puede producir descensos en la hemoglobina y el hematocrito. En todos los estudios clínicos, los valores medios de la hemoglobina cayeron entre un 2% y un 4%. Estos cambios, en general, se dieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de terapia, y a partir de allí, los valores permanecieron relativamente estables. Estos cambios quizás hayan estado relacionados con el aumento del volumen plasmático que se asocia a la terapia con pioglitazona y no con ningún efecto clínico hematológico significativo.

. Niveles de transaminasa en suero: Durante las pruebas clínicas controladas con placebo algunos pacientes tuvieron valores de ALT tres veces el límite superior de los 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, por haber obtenido resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS **DR. EDUARDO FERNÁNDEZ** **ELENA RUT-ZIFFER**
FARMACÉUTICA **GERENTE** **APODERADA**
DIRECTORA TÉCNICA



. Niveles de CPK:

Durante las pruebas de laboratorio se observó elevaciones transitorias y esporádicas en los niveles de creatina fosfocinasa (CPK). Estas elevaciones se resolvieron sin ninguna secuela clínica aparente. No se conoce la relación entre estos sucesos y la terapia con pioglitazona.

. Información a los pacientes:

La aparición de edema, aumento de peso, dificultad respiratoria de inmediato al médico tratante. También deberán informarse la aparición de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o coloración de la orina.

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

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

Presentación:

Envases conteniendo 10,15, 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos para las tres concentraciones.

Conservación

Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a una temperatura entre 15 y 25 °C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.883

Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - Carapachay (B1606ARI).
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Ultima revisión del prospecto:/...../.....

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial**

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA