



"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° 1292

BUENOS AIRES, 28 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020033-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CERELUC / PIOGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg, aprobada por Certificado N° 48.701.

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.

Que a fojas 76 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"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° 1292

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 CERELUC / PIOGLITAZONA, Forma  
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 15 mg; 30 mg; 45 mg,  
aprobada por Certificado N° 48.701 y Disposición N° 2940/00, propiedad  
de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 43 a  
75.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT N° 2940/00 los prospectos autorizados por las fojas 43 a 53, 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  
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.701 en los  
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al



"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° **1292**

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° 1-0047-0000-020033-12-4

DISPOSICIÓN N° **1292**

nc

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



"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°...**1.2.9.2**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.701 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2940/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011176-99-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2830/09.-	Prospectos de fs. 43 a 75, corresponde desglosar de fs. 43 a 53.-

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 LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.701 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días <sup>28</sup> FEB 2013, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020033-12-4

DISPOSICIÓN N° **1292**

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

1292



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CERELUC®  
PIOGLITAZONA  
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**FORMULAS**

**15 mg**

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de pioglitazona 16,53 mg  
(equivalente a 15 mg de pioglitazona)

Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato  
sódico de almidón y estearato de magnesio c.s.

**30 mg**

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de pioglitazona 33,06 mg  
(equivalente a 30 mg de pioglitazona)

Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato  
sódico de almidón y estearato de magnesio c.s.

**45 mg**

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de pioglitazona 49,59 mg  
(equivalente a 45 mg de pioglitazona)

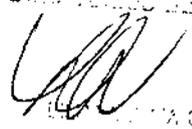
Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato  
sódico de almidón y estearato de magnesio c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

CERELUC® es un agente antidiabético oral del grupo tiazolidindiona, cuyo mecanismo de acción se basa en disminuir la resistencia a la insulina en la periferia (músculo y tejido adiposo) y en el hígado, lo que resulta en un aumento de la remoción de glucosa dependiente de la insulina y en una disminución de la salida de glucosa del hígado por inhibición de la gluconeogénesis hepática.

A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no es un secretagogo de insulina, sino que es un agonista potente y altamente selectivo del receptor peroxisómico gamma activado por proliferador (PPARγ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina, tales como: el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPARγ modula la transcripción de varios genes que responden a la insulina, involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Dado que la pioglitazona aumenta los efectos de la insulina circulante, no disminuye la glucemia en modelos animales que carecen de insulina endógena.

LABORATORIOS BETA S.A.

  
LABORATORIOS BETA S.A.  
FARMACIA  
FARMACIA  
FARMACIA  
MAYOR 3499 - Libro 6 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

  
RODOLFO MONTMAYOR  
APODERADO Nº 19.145



## INDICACIONES

CERELUC® está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, DMNID). CERELUC® está indicado como monoterapia. Puede también ser usado en combinación con sulfonilureas, metformina o insulina cuando la dieta y el ejercicio sumados a uno de estos tratamientos no da como resultado un control glucémico adecuado.

El manejo de la diabetes tipo 2 debe incluir también el consejo nutricional, la reducción de peso, según sea necesario, y el ejercicio. Estas medidas son importantes para mantener la eficacia del tratamiento medicamentoso.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Acción farmacológica

Los estudios clínicos demuestran que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes resistentes a la misma. La pioglitazona aumenta la respuesta celular a la insulina, aumenta la remoción de glucosa dependiente de insulina, mejora la sensibilidad hepática a la insulina y mejora la homeostasis de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2, la disminución de la resistencia a la insulina que produce la pioglitazona da como resultado menores concentraciones de glucosa en sangre, menores niveles de insulina plasmática y menores valores de HbA<sub>1c</sub>. Según los resultados de un estudio abierto, la disminución de la glucosa inducida por la pioglitazona persiste durante al menos un año. En estudios clínicos controlados, la pioglitazona en combinación con sulfonilurea, metformina o insulina tuvo un efecto aditivo sobre el control glucémico.

En los ensayos clínicos con pioglitazona se incluyeron pacientes con anomalías lipídicas. Los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron una disminución de la concentración plasmática media de triglicéridos y un aumento de la concentración media de colesterol HDL, sin mostrar cambios consistentes en la concentración media de colesterol total y LDL.

### Farmacocinética

Luego de la administración oral en ayunas, la pioglitazona comienza a ser dosable en suero dentro de los 30 minutos y la concentración máxima se observa dentro de las 2 horas (T<sub>máx</sub>). Los alimentos retardan ligeramente el T<sub>máx</sub> llevándolo a 3 - 4 horas, pero no alteran la magnitud de la absorción.

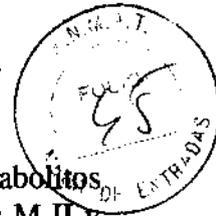
Las concentraciones séricas de pioglitazona total (pioglitazona más metabolitos activos) permanecen elevadas 24 horas después de dosis diarias únicas. Las concentraciones séricas en estado estacionario, tanto de pioglitazona como de pioglitazona total, se alcanzan dentro de los 7 días. En estado estacionario, dos de los metabolitos farmacológicamente activos de la pioglitazona, los metabolitos III (M-III) y IV (M-IV), alcanzan concentraciones séricas iguales o mayores que las de la pioglitazona. La concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>), el AUC y la concentración sérica mínima (C<sub>mín</sub>), tanto para la pioglitazona como para la pioglitazona total, aumentan proporcionalmente con dosis entre 15 y 30 mg por día. Hay un aumento ligeramente menor que el proporcional para la pioglitazona y la pioglitazona total con una dosis de 60 mg por día.

El volumen de distribución aparente medio de la pioglitazona, luego de la administración de una dosis única es de 0,63 ± 0,41 (media ± DS) l/kg de peso corporal. La pioglitazona posee una elevada ligadura a las proteínas séricas (mayor al 99%), principalmente a la albúmina. También se une a otras proteínas séricas con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M-IV tienen también una elevada ligadura proteica (mayor al 98%), especialmente a la seroalbúmina.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
Calle N° 9303 - L. 8 - F. 10 35

LABORATORIOS BETA S.A.  
D. J. MONTECASSINO  
C. 10000 N° 19 141



La pioglitazona es ampliamente metabolizada por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente a conjugados glucurónidos o sulfatos. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxi-derivados de pioglitazona) y el M-III (ceto-derivado de pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2.

En estado estacionario, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la pioglitazona comprende aproximadamente 30 a 50% de las concentraciones séricas máximas totales y 20 a 25% del AUC total.

Las principales isoformas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo hepático de la pioglitazona son la CYP2C8 y la CYP3A4 con la contribución de otras varias isoformas, incluso principalmente la extrahepática CYP1A1. El ketoconazol inhibe hasta un 85% el metabolismo de la pioglitazona *in vitro* a concentraciones equimolares. La pioglitazona no inhibe la actividad del citocromo P450 cuando se incubaba con microsomas hepáticos humanos. La relación 6 $\beta$ -hidroxicortisol/cortisol urinaria medida en pacientes tratados con pioglitazona indica que ésta no es un inductor fuerte de CYP3A4.

Luego de la administración oral de pioglitazona, aproximadamente 15 a 30% se recupera en orina. La droga se excreta principalmente como metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayor parte de la dosis oral se excreta en la bilis, ya sea sin cambios o como metabolitos, y se elimina en las heces.

La vida media sérica promedio de la pioglitazona y la pioglitazona total oscila entre 3 y 7 horas y entre 16 y 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene una depuración aparente (CL/F) que se calcula en 5 a 7 l/h.

#### **Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** la vida media de eliminación sérica de la pioglitazona, M-III y M-IV permanece sin cambios en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 30 y 60 ml/minuto) a severa (depuración de creatinina menor a 30 ml/minuto) en comparación con sujetos normales.

**Insuficiencia hepática:** en comparación con controles normales, los individuos con disminución de la función hepática (Child-Pugh Grado B/C) tienen una reducción de aproximadamente un 45% en las concentraciones máximas promedio de pioglitazona y pioglitazona total, pero ningún cambio en los valores medios del AUC.

**Ancianos:** en sujetos ancianos sanos, las concentraciones séricas máximas de la pioglitazona y la pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores del AUC y de la vida media terminal son ligeramente más largos que los de adultos jóvenes. Estos cambios no son de una magnitud que se pueda considerar como clínicamente relevante.

**Niños:** no hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica.

**Sexo:** la media de los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC aumentan 20 a 60% en mujeres. En ensayos clínicos controlados, las disminuciones de la hemoglobina  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) a partir del valor basal fueron generalmente mayores para las mujeres que para los varones (promedio de la diferencia media en  $HbA_{1c}$  0,5%). No obstante, no se recomienda ningún ajuste de dosis basado solamente en el sexo.

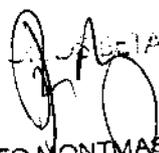
**Raza:** no hay datos farmacocinéticos disponibles en distintos grupos étnicos.

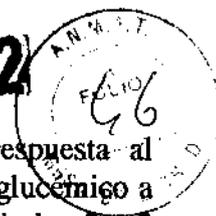
#### **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

CERELUC<sup>®</sup> debe ser tomado una vez al día independientemente de las comidas.

LABORATORIOS BETA S.A.

  
 LICENCIADA DELIA GIL  
 FARMACÉUTICA  
 FISIOTERAPEUTA TÉCNICA  
 CIPOL - Libro 3 - Folio 38

  
 LABORATORIOS BETA S.A.  
 RODOLFO MONTMASSON  
 APODERADO N° 19-145



El manejo de la terapia antidiabética debe ser individualizado. Idealmente, la respuesta al tratamiento debe ser evaluada usando la HbA<sub>1c</sub> que es un mejor indicador del control glucémico a largo plazo que la glucemia en ayunas sola, dado que refleja la glucemia a lo largo de los 2 a 3 últimos meses. En el uso clínico, se recomienda que los pacientes sean tratados con CERELUC<sup>®</sup> durante un período adecuado para evaluar cambios en la HbA<sub>1c</sub> (por lo menos 3 meses). Luego de iniciar el tratamiento o cuando se aumenta la dosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de eventos adversos relacionados con retención de líquidos (véase ADVERTENCIAS).

### Monoterapia

La monoterapia con CERELUC<sup>®</sup> en pacientes no controlados adecuadamente con dieta y ejercicio puede comenzarse con 15 ó 30 mg una vez al día. En los pacientes que responden inadecuadamente a la dosis inicial de CERELUC<sup>®</sup>, ésta puede aumentarse gradualmente hasta llegar a 45 mg una vez al día. En aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia, se debe considerar el tratamiento combinado.

### Tratamiento combinado

**Sulfonilureas:** en combinación con una sulfonilurea se puede empezar con CERELUC<sup>®</sup> a razón de 15 ó 30 mg una vez al día. La dosis de sulfonilurea al momento de iniciar el tratamiento con CERELUC<sup>®</sup> se puede mantener, pero debe disminuirse en caso de hipoglucemia.

**Metformina:** puede empezarse con CERELUC<sup>®</sup> en combinación con metformina a una dosis de 15 ó 30 mg una vez al día. La dosis de metformina al momento de iniciar el tratamiento con CERELUC<sup>®</sup> puede mantenerse. Es improbable que la dosis de metformina requiera ajuste debido a hipoglucemia durante el tratamiento combinado con CERELUC<sup>®</sup>.

**Insulina:** en combinación con insulina se puede empezar con 15 ó 30 mg de CERELUC<sup>®</sup> una vez al día, manteniendo inicialmente la dosis de insulina, la cual puede disminuirse un 10 a 25% si el paciente refiere hipoglucemia o si las concentraciones de glucosa plasmática disminuyen a menos de 100 mg/dl. Los ajustes adicionales deben ser individualizados basándose en la respuesta terapéutica.

### Dosis máxima recomendada

La dosis máxima de CERELUC<sup>®</sup> no debe exceder los 45 mg una vez al día en monoterapia o en combinación con una sulfonilurea, metformina o insulina.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento con CERELUC<sup>®</sup> no debe iniciarse si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles de transaminasas séricas (ALT por encima de 2,5 veces el límite superior normal). Se recomienda el control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con CERELUC<sup>®</sup> y posteriormente en forma periódica.

No hay datos sobre su uso en pacientes menores de 18 años ni sobre el empleo de pioglitazona en combinación con otra tiazolidindiona. No se recomienda el uso de CERELUC<sup>®</sup> en pacientes pediátricos.

### CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado iniciar el tratamiento con CERELUC<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (véase ADVERTENCIAS).

CERELUC<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
Mat. N° 5500 - Libro 8 - Folio 38

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



## ADVERTENCIAS

### Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidindionas

Las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

1. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA III o IV).
2. La administración de tiazolidindionas (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.

Si se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase II de la NYHA, CERELUC® debe iniciarse a la dosis mínima aprobada. Si es necesario aumentar luego la dosis, se lo debe hacer gradualmente luego de varios meses de tratamiento con control cuidadoso del aumento del peso, edema o signos y síntomas de exacerbación de la insuficiencia cardíaca.

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 efectiva posible.

## PRECAUCIONES

### Generales

CERELUC® ejerce su efecto hipoglucemiante exclusivamente en presencia de insulina. Por lo tanto, CERELUC® no debe emplearse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Hipoglucemia:** los pacientes que reciben CERELUC® en combinación con insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden tener riesgo de hipoglucemia; es posible que sea necesario reducir la dosis de la medicación concomitante.

**Ovulación:** en pacientes premenopáusicas anovulatorias, el tratamiento con tiazolidindionas, incluyendo CERELUC®, puede resultar en la reaparición de la ovulación, al mejorar la sensibilidad a la insulina. Estas pacientes pueden alcanzar el embarazo si no utilizan una anticoncepción adecuada.

**Hematológicas:** CERELUC® puede causar una disminución en los valores de la hemoglobina y del hematocrito. A través de todos los estudios clínicos, los valores medios de hemoglobina decrecieron un 2 a 4% en pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios ocurrieron sobre todo dentro de las 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento y luego permanecieron relativamente constantes; se considera que pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático y raramente han sido asociados con efectos hematológicos clínicamente significativos.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA BELIA GIL  
F. FARMACÉUTICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
Mat. N° 0909 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.  
CALLE 14 N° 19, 145



**Edema:** CERELUC® debe ser usado con precaución en pacientes con edema, dado que se ha informado la aparición de edemas leves a moderados en pacientes con diabetes tipo 2 durante el tratamiento con pioglitazona. Por este motivo CERELUC® debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

**Cardiovasculares:** en estudios clínicos en los que se excluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV NYHA, no se observó ningún aumento en la incidencia de efectos adversos cardíacos serios potencialmente relacionados con expansión de volumen (es decir, insuficiencia cardíaca) con el tratamiento con pioglitazona tanto en monoterapia como en combinación con sulfonilureas o metformina en comparación con placebo. En los ensayos en combinación con insulina, un pequeño número de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca preexistente desarrollaron insuficiencia cardíaca con el tratamiento con pioglitazona más insulina. Durante el uso clínico de pioglitazona luego de su entrada al mercado, se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con y sin enfermedad cardíaca previa conocida.

CERELUC® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV de la NYHA.

**Hepáticas:** en estudios clínicos en todo el mundo, más de 4.500 pacientes han sido tratados con pioglitazona. No hubo ninguna evidencia de hepatotoxicidad y las elevaciones de la ALT registradas en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron claramente relacionadas con el tratamiento.

Si bien los datos clínicos disponibles no muestran ninguna evidencia de hepatotoxicidad, hasta tanto se disponga de más datos de seguridad, se recomienda que los pacientes tratados con CERELUC® sean sometidos a controles periódicos de enzimas hepáticas. Los niveles de ALT sérica (alanina transaminasa) deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con CERELUC® en todos los pacientes y luego periódicamente de acuerdo al criterio clínico. Se deben obtener pruebas de función hepática si los pacientes presentan síntomas sugestivos de disfunción hepática, por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o coluria. La decisión de continuar tratando al paciente con CERELUC® hasta tanto se disponga de los resultados de laboratorio debe basarse en el juicio clínico. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento con CERELUC®.

El tratamiento con CERELUC® no se debe iniciar si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o si los niveles de ALT exceden 2,5 veces el límite superior normal. Los pacientes con enzimas hepáticas levemente aumentadas (niveles de ALT de 1 a 2,5 veces el límite superior normal) antes del comienzo o en cualquier momento durante el tratamiento con CERELUC® deben ser evaluados para determinar la causa de tal elevación. Si los niveles de transaminasas aumentan (ALT mayor a 2,5 veces el límite superior normal), se deben evaluar con más frecuencia las pruebas de función hepática hasta que los valores retornen a los niveles normales o de pretratamiento. Si los niveles de ALT persisten por encima de 3 veces el límite superior normal o el paciente está icterico, se debe interrumpir el tratamiento con CERELUC®.

**Edema macular:** se ha comunicado edema macular en algunos pacientes que recibían pioglitazona u otra tiazolidindiona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros pacientes el diagnóstico parece haberse hecho luego de un examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes tenían edema periférico en el momento en que se diagnosticó el edema macular. Algunos pacientes mejoraron luego de interrumpir la tiazolidindiona. Se desconoce si hay una relación causal entre pioglitazona y el edema macular. Los pacientes con diabetes deben ser

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL  
FARMACEUTICA  
BIOLOGICA TECNICA

Mnt. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 96

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTEPASSON  
APDDEBADO Nº 19.149

examinados regularmente por un oftalmólogo. Además, cualquier paciente diabético que refiera cualquier tipo de síntoma visual debe ser derivado inmediatamente a un oftalmólogo, independientemente de la medicación que reciba u otros hallazgos físicos.

**Fracturas:** en un ensayo a largo plazo se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres que recibieron pioglitazona. La diferencia se notó luego del primer año de tratamiento y persistió durante el curso del estudio. El riesgo de fractura debe ser considerado, especialmente en mujeres tratadas con pioglitazona, y se debe prestar especial atención a la evaluación y mantenimiento de la salud ósea.

#### Información para los pacientes

Es importante instruir a los pacientes para que cumplan con las instrucciones dietéticas y para que controlen regularmente la glucemia y la hemoglobina glicada. Durante períodos de estrés, tales como: fiebre, trauma, infección o cirugía, los requerimientos medicamentosos pueden cambiar y se les debe recordar a los pacientes efectuar una consulta médica en tales casos. Se les debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si tienen náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura de origen no conocido.

CERELUC® se puede tomar con las comidas o sin ellas. Si un día no se toma la dosis correspondiente, la dosis del día siguiente no debe ser duplicada.

Cuando se usa tratamiento combinado con insulina o con hipoglucemiantes orales, se le debe explicar a los pacientes y a sus familiares los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y el tratamiento y las circunstancias que predisponen a su desarrollo.

En mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, el tratamiento con CERELUC® puede producir la reaparición de la ovulación y puede ser necesario considerar medidas anticonceptivas.

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

#### Interacciones medicamentosas

Un inhibidor de CYP2C8 (como gemfibrozil) puede aumentar significativamente el AUC de la pioglitazona y un inductor de CYP2C8 (como rifampicina) puede reducir significativamente el AUC de la pioglitazona. Por lo tanto, si se inicia o interrumpe la administración de un inductor o inhibidor de CYP2C8 durante el tratamiento con pioglitazona, puede ser necesario ajustar la terapia sobre la base de la respuesta clínica.

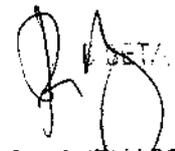
**Anticonceptivos orales:** la administración de concomitante de pioglitazona (45 mg diarios) y un anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona más 0,035 mg de etinilestradiol una vez al día) durante 21 días, dio como resultado una reducción del 11% y del 11 – 14% en el AUC (0-24) y la C<sub>máx</sub> de etinilestradiol, respectivamente. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del etinilestradiol, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

**Hipoglucemiantes orales, digoxina y warfarina:** la farmacocinética en estado estacionario de la glipizida (5 mg una vez al día), la digoxina (0,25 mg una vez al día) y la warfarina no se vio alterada por la administración conjunta de pioglitazona en dosis de 45 mg una vez al día durante 7 días, en voluntarios sanos.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de metformina (1000 mg) y pioglitazona (45 mg) luego de 7 días de pioglitazona (45 mg una vez al día) no alteró la farmacocinética de una dosis única de metformina.

LABORATORIOS BETA S.A.

  
LUCIANA BELIA GIL  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 38

  
RODOLFO MONTASSORI  
APROBADO Nº 12.145

**Otras drogas:** la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 es parcialmente responsable del metabolismo de la pioglitazona. No se han llevado a cabo estudios formales específicos de interacción farmacocinética con pioglitazona y otras drogas metabolizadas por esta enzima tales como: eritromicina, astemizol, bloqueantes cálcicos, cisaprida, corticosteroides, ciclosporina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tacrolimus, triazolam y trimetrexato, así como drogas inhibidoras como ketoconazol e itraconazol. In vitro, el ketoconazol parece inhibir significativamente el metabolismo de la pioglitazona (ver **Farmacocinética: Metabolismo**). Hasta tanto se disponga de datos adicionales, los pacientes que reciben ketoconazol conjuntamente con pioglitazona deben efectuarse controles glucémicos más frecuentes.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

El clorhidrato de pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, que incluyeron el test de Ames, un ensayo de mutación genética en células de mamífero (CHO/HPRT y AS52/XPRT), un ensayo citogenético in vitro usando células CHL, un ensayo de síntesis de DNA no programada y un ensayo de micronúcleo in vivo.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 63 mg/kg (aproximadamente 14 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) no se observaron tumores inducidos por la droga en ningún órgano a excepción de la vejiga. Se observaron neoplasias benignas y/o malignas de células transicionales en ratas macho a dosis de 4 mg/kg/día y superiores (aproximadamente igual a la dosis oral humana recomendada en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No está clara la relación de estos hallazgos en ratas macho con los humanos. En un estudio de carcinogenicidad en ratones macho y hembra con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) no se observaron tumores inducidos por la droga en ningún órgano. Durante la evaluación prospectiva de la citología urinaria comprendiendo más de 1.800 pacientes que recibían pioglitazona en ensayos clínicos de hasta un año de duración, no se identificó ningún nuevo caso de tumor de vejiga. Los hallazgos anormales en la citología urinaria indicativos de una posible neoplasia fueron registrados tanto en los pacientes tratados con pioglitazona (0,72%) como en los tratados con placebo (0,88%).

No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas macho y hembra con dosis orales diarias de hasta 40 mg/kg de clorhidrato de pioglitazona administrados previamente y a todo lo largo del apareamiento y la gestación (aproximadamente 9 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### **Embarazo**

**Categoría C:** no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. CERELUC® debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Debido a que la información actual sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas, así como con un aumento de la morbilidad y mortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan que se utilice insulina durante el embarazo para mantener el máximo control glucémico posible.

La pioglitazona no fue teratogénica en ratas con dosis orales de hasta 80 mg/kg o en conejos que recibieron hasta 160 mg/kg durante la organogénesis (aproximadamente 17 y 40 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ , respectivamente). Se observó retardo del parto y embriotoxicidad (evidenciado por aumento de las pérdidas postimplante, retardo del desarrollo y

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA BETIA GIL  
F. BETA S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9939 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



reducción del peso fetal) en ratas con dosis orales de 40 mg/kg/día y superiores (aproximadamente 10 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No se observó ninguna toxicidad funcional o conductual en las crías de las ratas. En conejos, se observó embriotoxicidad con una dosis oral de 160 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se observó retardo del desarrollo postnatal, atribuido a una disminución del peso corporal, en las crías de ratas que recibieron dosis orales de 10 mg/kg y superiores durante las últimas etapas de la preñez y el período de lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

### Lactancia

La pioglitazona alcanza la leche de las ratas que amamantan. No se sabe si la misma pasa a la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche, no se debe administrar CERELUC® a una mujer que estén amamantando.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la pioglitazona en pacientes pediátricos.

### Uso en ancianos

Aproximadamente 500 pacientes en ensayos clínicos controlados con placebo de pioglitazona tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y la eficacia entre estos pacientes y aquellos más jóvenes.

## REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos en todo el mundo, más de 3.700 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con pioglitazona. Más de 1.100 pacientes han sido tratados durante 6 meses o más y más de 450 pacientes durante un año o más. La incidencia global y los tipos de efectos adversos informados en ensayos clínicos controlados en los que se empleó la pioglitazona como monoterapia en dosis de 7,5 ; 15 ; 30 ó 45 mg una vez al día vs. placebo se muestran en la Tabla 1.

### Estudios clínicos controlados con placebo de la monoterapia con pioglitazona: Efectos adversos informados con una frecuencia $\geq 5\%$ en pacientes tratados con pioglitazona

	(% de Pacientes)	
	Placebo N = 259	Pioglitazona N = 606
Cefalea	6,9	9,1
Sinusitis	4,6	6,3
Mialgias	2,7	5,4
Trastornos dentarios	2,3	5,3
Diabetes mellitus agravada	8,1	5,1
Faringitis	0,8	5,1
Infección respiratoria alta	8,5	13,2

Los tipos de efectos adversos informados cuando la pioglitazona fue usada en combinación con sulfonilureas (N = 373), metformina (N = 168) o insulina (N = 379) fueron generalmente similares a aquellos informados durante la monoterapia con pioglitazona con la excepción de un aumento en la ocurrencia de edema. La incidencia de interrupción por efectos adversos distintos de hiperglucemia en los ensayos clínicos fue similar para pacientes tratados con placebo (2,8%) y pioglitazona (3,3%).

LABORATORIOS BETA S.A.

LIDIANA DELIA GIL  
F. FARMACÉUTICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA

Mat. N° 9335 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
ARCOERADO N° 19.145



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

Se informó edema con más frecuencia en los pacientes tratados con pioglitazona que en aquellos tratados con placebo. En estudios de monoterapia, se informó edema en 4,8% en los pacientes tratados con pioglitazona contra 1,2% en pacientes tratados con placebo. Se informó edema con más frecuencia en el estudio en combinación con insulina (15,3% en pacientes tratados con pioglitazona contra 7% en pacientes tratados con placebo). Todos los efectos fueron considerados de intensidad leve a moderada.

Se han reportado casos de desarrollo o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual (véase **PRECAUCIONES**).

En un ensayo en más de 5.000 pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad macrovascular, llevado a cabo con el objetivo primario de evaluar el efecto de la pioglitazona sobre la mortalidad y morbilidad macrovascular no se encontró diferencia significativa con el placebo en la incidencia a los 3 años de eventos cardiovasculares; es decir, no hubo aumento de la mortalidad o de los eventos macrovasculares totales con pioglitazona.

#### **Anormalidades de laboratorio**

**Hematológicas:** CERELUC® puede causar disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito (ver **PRECAUCIONES**).

**Niveles séricos de transaminasas:** durante ensayos clínicos controlados, un total de 4 de 1.526 (0,26%) pacientes tratados con pioglitazona y 2 de 793 (0,25%) pacientes tratados con placebo tuvieron valores de ALT mayor o igual a 3 veces el límite superior normal. En la totalidad de los estudios clínicos realizados en EE.UU., 11 de 2.561 (0,43%) pacientes tratados con pioglitazona tuvieron valores de ALT mayor o igual a 3 veces el límite superior normal. En la población de pacientes tratados con pioglitazona, los valores medios de bilirrubina, AST, ALT, fosfatasa alcalina y GGT estuvieron disminuidos en la visita final en comparación con el valor basal. Menos del 0,12% de los pacientes tratados con pioglitazona fueron retirados de los ensayos clínicos en los EE.UU. debido a pruebas de función hepática anormales. En ensayos clínicos no hubo ningún caso de reacciones idiosincráticas a la droga que condujesen a insuficiencia hepática (ver **PRECAUCIONES**).

**Niveles de CPK:** en las pruebas de laboratorio exigidas en los ensayos clínicos se observaron elevaciones esporádicas y transitorias de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK). En 7 pacientes se notó una única elevación aislada a más de 10 veces el límite superior normal (valores de 2.150 a 8.610). Cinco de estos pacientes continuaron recibiendo pioglitazona y los otros pacientes habían completado la medicación en estudio en el momento de la elevación de la CPK. Estas elevaciones se resolvieron sin ninguna secuela clínica aparente. Se desconoce la relación de estos efectos con el tratamiento con pioglitazona.

#### **SOBREDOSIFICACION**

Durante los ensayos clínicos controlados se informó de un caso de sobredosis. Un paciente de sexo masculino ingirió 120 mg por día durante cuatro días y luego 180 mg por día durante 7 días. El paciente negó haber tenido algún síntoma durante este período.

LABORATORIOS BETA S.A.

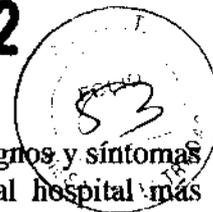
  
LILIA BENA GIL  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9303 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

1292



En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte apropiado según los signos y síntomas clínicos del paciente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

\* **Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

(011) 4962 - 6666/2247.

\* **Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

(011) 4300 - 2115/ 4362-6063.

\* **Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

(011) 4654-6648/ 4658-7777.

\* **Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

(0221) 451-5555.

#### **PRESENTACIONES**

Envases con 15; 30; 60 y 90 comprimidos

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACEMAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30° C y protegido de la humedad.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°: 48.701.

#### **LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA

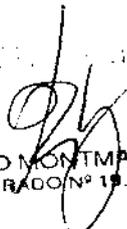
Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

Fecha de la última revisión:

**LABORATORIOS BETA S.A.**

  
LILIANA DELIA GIL  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

  
LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145