

USO PEDIATRICO: 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 y pioglitazona tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los 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 globaly los tipos de efectos adversos hallados en ensayos clínicos controlados en los que se empleó pioglitazona como monoterapiain dosis de 7,5 mg; 15 mg; 30 mg ó 45 mg una vez al día vs placebo se muestran en la siguiente tabla.

Eventos Adversos Informados con una Frecuencia >5% en Pacientes Tratados con Pioglitazona como Monoterapiain Estudios Clínicos Controlados con Placebo

Eventos Adversos	Placebo (N = 259)	(% de Pacientes)	Pioglitazona (N = 600)
Cefalea	6,9		9,1
Sinusitis	4,6		6,3
Mialgias	2,7		5,4
Trastornos Dentarios	2,3		5,3
Agravamiento de la Diabetes	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 discontinuación del tratamiento a causa de efectos adversos distintos a hiperglucemia en los ensayos clínicos tuvo una incidencia similar en pacientes tratados con placebo (2,8%) y pioglitazona (3,3%). La incidencia de hipoglucemia fue del 1% en los pacientes tratados con placebo y del 2% en los pacientes tratados con pioglitazona en combinación con una sulfonilurea. En combinación con insulina, los episodios de hipoglucemias alcanzaron al 5% en los pacientes tratados con placebo, 8% en los pacientes tratados con 15 mg de pioglitazona y 15% en los pacientes tratados con 30 mg de pioglitazona. Se presentó edema con más frecuencia en los pacientes tratados con pioglitazona que en aquellos tratados con placebo. En estudios de monoterapia, se informó edema en un 4,8% de los pacientes tratados con pioglitazona contra 1,2% de los pacientes tratados con placebo. Se observó 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.

ANORMALIDADES DE LABORATORIO

Hematológicas: PIOTAMAX puede causar disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito (ver PRECAUCIONES). **Niveles Séricos de Transaminasas:** durante ensayos clínicos controlados, un total de 4 de 1526 (0,26%) pacientes tratados con pioglitazona y 2 de 793 (0,25%) pacientes tratados con placebo tuvieron valores de ALT mayores o iguales a 3 veces el límite superior normal. En la totalidad de los estudios clínicos realizados en EEUU, 11 de 2561 (0,43%) pacientes tratados con pioglitazona tuvieron valores de ALT mayores o iguales 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 el control finalen comparación con el valor basal. Menos del 0,12% de los pacientes tratados con pioglitazona fueron retirados de los ensayos clínicos en los EEUU 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 Séricos de CPK:** 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 2150 a 8610). Cinco de estos pacientes continuaron recibiendo pioglitazona y los otros pacientes habían terminado el estudio en el momento de la elevación de la CPK. Estas elevaciones se resolvieron sin ninguna secuela clínica aparente. Sedesconoce la relación entre estas observaciones y 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 siete días. El paciente negó haber tenido algún síntoma durante este período. Encaso 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. Capital Federal: Centro de Intoxicaciones, Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez; Tel. (011) 4962-9247/9249/9212 -Hospital Dr. Juan P. Garrahan; Tel. (011)4122-6000/4941-1333 -Hospital Dr. Juan A. Fernández; Tel. (011)4808-2600 -Buenos Aires; Hospital A. Posadas; Tel. (011)4469-9237/9300 (Interno, 1903/1904/1902) -La Plata : Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata; Tel. (0221) 42437706 -Rosario: Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Tel. (0341) 4804559/63 -Córdoba: Subsecretaría de Programación Sanitaria, Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba; Tel.(0351)524-3000/468-8688

Conservar a temperaturas comprendidas entre 15°C y 30°C y protegido de la humedad.

PRESENTACIONES

PIOTAMAX15 mg, 30 mg y 45 mg; envases con 15, 30, 60 y 250, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN CERTIFICADO N° 52.824.

LABORATORIO FRANCELAB S.A.
Lamadrid 665. Troncos del Talar (B1617CEN) - Partido de Tigre - Prov. de Buenos Aires - Teléfono: 11-4715-9532 - Distribución: Pharmos S.A. - Certificado N° 52.824 - Directora Técnica: **A. Muriel Papasian Knoll, Farmacéutica, M.P. 13287 - M.N 12497**
www.francelab.com.ar

P_96100016_20170405_v1

PIOTAMAX

PIOTAMAX

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 valoresmedios del AUC. **Ancianos:** en sujetos ancianos sanos, las concentraciones séricas máximas de pioglitazona y pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores del AUC y de la vida media terminal son ligeramente mayores 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:** los valores medios de Cmax y AUC aumentan 20% a 60% en mujeres. En ensayos clínicos controlados, las disminuciones de HbA, a partir del valor basal fueron generalmente mayores para las mujeres que para los varones (promedio de la diferencia media en HbA1c, de 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 ADMINISTRACION

PIOTAMAX debe ser tomado una vez al día independientemente de las comidas. La terapia anti diabética debe ser individualizada. Idealmente, la respuesta al tratamiento debe ser evaluada mediante la HbA1c, 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 dos a tres meses previos.Se recomienda que los pacientes sean tratados con PIOTAMAX durante un período adecuado antes de evaluar los cambios enla HbA1c (por lo menos tres meses).

MONOTERAPIA

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

TRATAMIENTO COMBINADO

Sulfonilureas:en combinación con una sulfonilurea se puede iniciar el tratamiento con PIOTAMAX a una dosis de 15 mg ó 30mg una vez por día. La dosis de sulfonilurea al momento de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX se puede mantener, pero debe disminuirse en caso de hipoglucemia. **Metformina:** puede iniciarse el tratamiento con PIOTAMAX en combinación con metformina a una dosis de 15 mg ó 30 mg una vez por día. La dosis de metformina al momento de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX puede mantenerse. Es improbableque la dosis de metformina requiera ajuste por hipoglucemia durante el tratamiento combinado con PIOTAMAX. **Insulina:** en combinación con insulina se puede iniciar el tratamiento con 15 mg ó 30 mg de PIOTAMAX una vez por día, manteniendo inicialmente la dosis de insulina, la cual puede disminuirse un 10% a 25% si el paciente refiere hipoglucemia o si la glucemia disminuye a menos de 100 mg/dL. Los ajustes adicionales deben ser individualizados basándose en la respuesta terapéutica.

DOSIS MAXIMA RECOMENDADA

La dosis máxima de PIOTAMAX no debe exceder 45 mg una vez por día, ya que dosis superiores a ésta no han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados. En tratamientos combinados, no se han llevado a cabo estudios clínicos controlados condosis superiores a 30 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento con PIOTAMAX 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 enzimashepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX y posteriormente en forma periódica. No hay datos sobre su uso en pacientes menores de 18 años ni sobre el empleo de PIOTAMAX en combinación con otra tiazolidindiona. No se recomienda el uso de PIOTAMAX en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES

PIOTAMAX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS

Insuficiencia cardiaca y uso de tiazolidinedonas: Las tiazolidinedonas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardiaca. 1) Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV), las tiazolidinedonas (rosiglitazona y pioglitazona). 2) La administración de tiazolidinedonas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de éstas con otros fármacos) requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten éstos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardiaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

PRECAUCIONES

Generales: PIOTAMAX ejerce su efecto hipoglucemiente exclusivamente en presencia de insulina. Por lo tanto, PIOTAMAX no debe emplearse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Hipoglucemia:** los pacientes que reciben PIOTAMAX en combinación con insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden tener riesgo de hipoglucemia; es posible que sea necesario reducir la dosis de la insulina concomitante. **Ovulación:** en pacientes premenopáusicas anovulatorias, el tratamiento con tiazolidindonas, incluyendo PIOTAMAX, 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:** PIOTAMAX 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 permanecieron luego relativamente constantes; se considera que pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático y no han sido asociados con ningún efecto hematológico clínicamente significativo. **Edema:** PIOTAMAX debe ser usado con precaución en pacientes con edema, dado que se ha informado la aparición de edema leve a moderado en pacientes con diabetes tipo 2 durante el tratamiento con pioglitazona. **Cardiovasculares:** en estudios preclínicos, las tiazolidindonas, incluyendo la pioglitazona, causaron expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardiaca con disfunción inducida por aumento de la precarga. En un estudio de seis meses controlado con placebo en 334 pacientes con diabetes tipo 2 y en un estudio abierto a largo plazo (un año o más) en más de 350 pacientes con diabetes tipo 2, la evaluación ecocardiográfica no reveló ningún aumento significativo del índice medio de la masa ventricular izquierda o una disminución significativa del índice cardiaco medio en pacientes tratados con pioglitazona. En estudios clínicos en los que se excluyó a pacientes dentro de la Clase III y IV de la New York Heart Association (NYHA), no se observó aumento en la incidencia de efectos adversos cardiacos serios potencialmente relacionados con expansión de volumen (ej.,insuficiencia cardiaca congestiva). Dado que no se han estudiado pacientes dentro de las Clases III y IV de la NYHA en ensayos clínicos con pioglitazona, PIOTAMAX no está indicado en tales casos. **Hepáticas:** la troglitazona, otra droga de la clase tiazolidindonas, ha sido asociada con hepatotoxicidad idiosincrática, y se han informado raros casos de insuficiencia hepática, trasplantes hepáticos y muerte durante su uso clínico luego de su aprobaciónpara la venta. 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

PIOTAMAX

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO

30MG Y 45MG

COMPRIMIDOS (Uso Oral)

Venta bajo receta Industria Argentina

Clasificación ATC: A10BG03

PIOGLITAZONA 30 MG COMPRIMIDOS

Fórmula Cualicuantitativa:
PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 33,06 mg, Lactosa monohidrato 80,00 mg, Celulosa microcristalina 78,94 mg, Almidón glicolato sódico 6,00 mg, Estearato de magnesio 2,00 mg.

PIOGLITAZONA 45 MG COMPRIMIDOS

Fórmula Cualicuantitativa:
PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 49,59 mg, Lactosa monohidrato 120,00 mg, Celulosa microcristalina 118,41 mg, Almidón glicolato sódico 9,00 mg, Estearato de magnesio 3,00 mg.

ACCION TERAPEUTICA

PIOTAMAX es un agente anti diabético oral del grupo tiazolidindiona, cuyo mecanismo de acción se basa en disminuir la resistencia a la insulina a nivel periférico (músculo y tejido adiposo) y hepático. lo que produce un aumento dependiente de la insulina de la captación de glucosa circulante y una disminución de la liberación de glucosa por el hígado por inhibición de la gluconeógenesis hepática. A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no es un secretagogo de insulina, pero es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gamma peroxisomal activado por proliferadores (PPARγ). Los receptores PPARγ 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 de 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 dela insulina circulante, no disminuye la glucemia en modelos animales que carecen de insulina endógena.

INDICACIONES

PIOTAMAX 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). PIOTAMAX 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 logran un control glucémico adecuado. El control de la diabetes tipo 2 debe incluir también la reducción de peso (si fuese necesario), y el ejercicio programado. Estas medidas son importantes para mantener la eficacia del tratamiento medicamentoso.

ACCION FARMACOLOGICA

Los estudios clínicos demuestran que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes resistentes a la misma. PIOTAMAX aumenta la respuesta celular a la insulina y la depuración de glucosa dependiente de insulina y mejora la sensibilidad hepática a la insulina y la homeostasis de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2, la disminución de la resistencia a la insulina que produce PIOTAMAX da como resultado un descenso de las concentraciones de glucosa en sangre, menores niveles de insulina plasmática y disminución de los valores de la hemoglobina A1c, (HbA1c). Los resultados de un estudio clínico abierto indican que la disminución dela glucemia inducida por la pioglitazona se mantiene en tratamientos de un año de duración. En estudios clínicos controlados, la pioglitazona en combinación con una sulfonilurea, metformina o insulina tuvo un efecto aditivo sobre el control glucémico. En los ensayos clínicos con pioglitazona se incluyeron pacientes con anomalidades 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 mostrarcambios consistentes en la concentración media de colesterol total y LDL. **Farmacocinética:** Luego de la administración oral en ayunas, la pioglitazona se hace detectable en suero dentro de los 30 minutos, y la concentración máxima se observa dentro de las 2 horas.Los alimentos retardan ligeramente el Tmax, a 3 a 4 horas, pero no alteran el grado de 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 pioglitazona, los metabolitos III (MIII) y IV (M-IV), alcanzan concentraciones séricas iguales o mayores que las de pioglitazona. La concentración sérica máxima (Cmax), el AUC, y la concentración sérica mínima (Cmin) tanto para la pioglitazona como para la pioglitazona total aumentan proporcionalmente con la dosis entre 15 y 30 mg diarios. A una dosis de 60 mg por día hay un aumento ligeramente menor que el proporcional para la pioglitazona y la pioglitazona total. El volumen de distribución aparente medio de la pioglitazona, luego de la administración de una dosis única es 0,63 a 0,41 (media x DS) l/kg de peso corporal. La pioglitazona posee una elevada unión a las proteínas séricas (mayor a 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 a 98%), especialmente a la seroalbúmina. La pioglitazona es ampliamente metabolizada por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente a conjugados glucurónico o de sulfato. Los metabolitos M-III y M-IV (hidroxidervados 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 representa aproximadamente un 30 a 50% de la Cmax, y un 20 a 25% del AUC de pioglitazona total. Las principales isoformas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo hepático de la pioglitazona son CYP2C8 y CYP3A4, con la contribución de varias otras isoformas, incluso la principalmente extrahepática CYP1A1. El ketoconazol a concentraciones equimolares inhibe hasta un 85% el metabolismo hepático de la pioglitazona in vitro. La pioglitazona no inhibe la actividad del P450 cuando se incuba con microsomas hepáticos humanos. No se han realizado estudios humanos in vivo para investigar la inducción del CYP3A4 por la pioglitazona. Luego de la administración oral de pioglitazona, aproximadamente el 15 al 30% se recupera en orina. La droga se excreta principalmente como metabolitos y sus conjugados. Se estima 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 (CLF) calculada en 5 a 7 l/h.

POBLACIONES ESPECIALES

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

Embarazo

Embarazo

elevaciones de ALT registradas en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron específicamente relacionadas con el tratamiento.

Si bien los datos clínicos disponibles no muestran ninguna evidencia de hepatotoxicidad, por estar la pioglitazona estructuralmente relacionada con la troglitazona y hasta tanto se disponga de más datos de seguridad, se recomienda que los pacientestratados con PIOTAMAX sean sometidos a controles periódicos de enzimas hepáticas. Los niveles de ALT sérica (alanin transaminasa) deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX, cada dos meses durante el primer año de tratamiento y luego periódicamente. Se deben realizar pruebas de función hepática si los pacientes presentan síntomas sugestivos de disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y coluria. La decisión de continuar tratando al paciente con PIOTAMAX hasta tanto se disponga de los resultados de laboratorio debe basarse en el juicio clínico. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento. El tratamiento con PIOTAMAX 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 delcomienzo o en cualquier momento durante el tratamiento con PIOTAMAX deben ser evaluados para determinar la causa de talelevación. 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 si el paciente presenta ictericia, se debe interrumpir el tratamiento con PIOTAMAX. PIOTAMAX no debe ser usado en pacientes que sufieron ictericia mientras tomaban troglitazona.

INFORMACION PARA LOS PACIENTES

Embarazo

Es importante instruir a los pacientes para que cumplan con las instrucciones dietéticas y para que controlen regularmente la glucemia y la hemoglobina glicosilada. Durante periodos de estrés, tales como fiebre, trauma, infección o cirugía, los requerimientos terapéuticos pueden cambiar, por lo que es necesario que los pacientes efectúen 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. PIOTAMAX se puede tomar con las comidas o sin ellas. Si un día no setoma la dosis correspondiente, la dosis del día siguiente no debe ser duplicada. Cuando se usa tratamiento combinado con insulina o con hipoglucemiantes orales, se debe informar a los pacientes y a sus familiares acerca de 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 PIOTAMAX puede producir la reaparición de la ovulación y puede sernecesario considerar medidas anticonceptivas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticonceptivos Orales: la administración de otra tiazolidindiona con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol y noretindrona redujo las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas en un 30%. lo que podría dar como resultado la pérdidadel efecto anticonceptivo. La farmacocinética de la administración conjunta de PIOTAMAX y anticonceptivos orales no ha sidoevaluada. Por lo tanto, se debe tener precaución adicional con respecto a la anticoncepción en pacientes que reciben PIOTAMAX y un anticonceptivo oral.

Hipoglucemiantes Orales, Digoxina y Warfarina: la farmacocinética en estado estacionario de glicipizida (5 mg una vez al día),digoxina (0,25 mg una vez al día) y warfarina no se vio alterada por la administración conjunta de pioglitazona en dosis de 45mg una vez por día durante 7 días, en voluntarios sanos. En voluntarios sanos, la administración conjunta de metformina (1000mg) y pioglitazona (45 mg) luego de siete días de pioglitazona (45 mg una vez al día) no alteró la farmacocinética de una dosisúnica de metformina.

Otras Drogas: la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 es parcialmente responsable del metabolismo de la pioglitazona. Nose han llevado a cabo estudios específicos de interacción farmacocinética con pioglitazona y otras drogas metabolizadas poresta enzima tales como: eritromicina, astemizol, bloqueantes cálcicos, cisaprida, corticosteroides, ciclosporina, inhibidores dela HMG-CoA reductasa, tacrolimus, triazolam y trimetrexat, así como drogas inhibidoras como ketoconazol e itraconazol. In vitro, el ketoconazol parece inhibir significativamente el metabolismo de la pioglitazona (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS: Farmacocinética). Hasta tanto se disponga de datos adicionales, los pacientes que reciben ketoconazolconjuntamente con PIOTAMAX deben efectuarse controles glucémicos más frecuentes.

CARCINOGENESIS. MUTAGENESIS. DETERIORO DE LA FERTILIDAD

El clorhidrato de pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, que incluyeron el test deAmes, un ensayo de mutación genética en células de mamífero (CHO/HPRT y AS52/XPRT), un ensayo citogénético 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 de ambos sexos con dosis orales de hasta 63 mg/kg (aproximadamente 14 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en mg/m2) no se observaron tumores inducidos por la droga en ningún órgano a excepción de la vejiga. Se observaron neoplasias de células transicionales en ratas macho a dosis de 4 mg/kg/día y superiores (aproximadamente igual a la dosis oral humana recomendada en mg/m2). En un estudio de carcinogenicidad en ratones macho y hembracon dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en mg/m2) no se observaron tumores inducidos por la droga en ningún órgano. Durante la evaluación prospectiva de la citologiarinaria comprendiendo más de 1.800 pacientes que recibían pioglitazona en ensayos clínicos de hasta un año de duración, no se identificó la aparición de ningún 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 (0,86%). No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas macho y hembra con dosis diarias orales de hasta 40 mg/kg de dlorhidrato de pioglitazona, administradas previamente y a todo lo largo del apareamiento y la gestación (aproximadamente 9 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en mg/m2).

EMBARAZO

Categoría C: no hay estudios específicos y bien controlados en mujeres embarazadas. PIOTAMAX debe ser usado durante elembarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Debido a que la información actual sugiere fuertemente que los niveles normales 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 recomiendanque 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 máxima oral recomendada en humanos en mg/m2, respectivamente). Se observó retardo del parto y embriotoxicidad (evidenciada por aumento de las pérdidas postimplante, retardo del desarrollo y reducción del peso total) en ratas con dosis orales do 40 mg/kg/día y superiores (aproximadamente 10 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en mg/m2). No se observó toxicidad funcional sobre el comportamiento en las crías de las ratas. Enconejos, se observó embriotoxicidad con una dosis oral de 160 mg, (aproximadamente 40 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en mg/m2). Se detectó retardo del desarrollo posnatal atribuido a una disminución del peso corporal en lascrías de ratas que recibieron dosis orales de 10 mg/kg y superiores durante las últimas etapas de la preñez y el periodo de lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en mg/m2).

LACTANCIA

La pioglitazona está presente en 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 PIOTAMAX a una mujer que esté amamantando.