



GLITACAR®

(Pioglitazona)Tabletas

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene:

Clorhidrato de pioglitazona

equivalente a15 y 30 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta



INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino-dependiente, DMNID); Indicado como monoterapia o terapia combinada con una sulfonilurea, metformina o insulina, cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único no da un buen resultado en el control adecuado de la glucemia.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes con insuficiencia cardiaca o con antecedentes de insuficiencia cardiaca (estadios I-IV de la NYHA). No se debe prescribir el medicamento a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no diagnosticada (o de origen desconocido).

PRECAUCIONES GENERALES:

Recomendaciones: Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo conocidos para el cáncer de vejiga, incluyendo a los pacientes mayores de 65 años, ya que existe un mayor riesgo de cáncer de vejiga con el consumo crónico de la pioglitazona. Pioglitazona sólo ejerce su efecto antihiper glucémico en presencia de insulina. Por lo tanto, no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo I o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética; Deben realizarse periódicamente mediciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de glucosa plasmática en ayuno para evaluar el control glucémico y la respuesta terapéutica a pioglitazona; Se recomienda vigilar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y en forma periódica de ahí en adelante a juicio del médico; No se debe iniciar el tratamiento con pioglitazona si al inicio del tratamiento el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o elevación en los niveles de las transaminasas séricas (ALT mayor a 2.5 veces el límite superior normal). Si aparece ictericia el tratamiento con pioglitazona debe suspenderse. Pioglitazona, al igual que otras tiazolidinadionas, puede causar retención de líquidos cuando se utiliza solo o en combinación con otros agentes antidiabéticos, incluyendo insulina. La retención de líquidos puede originar o exacerbar la insuficiencia cardiaca. Los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, incremento de peso o edema, principalmente aquéllos con reserva cardiaca reducida. La pioglitazona deberá ser suspendida si se presenta un deterioro de la función cardiaca.



RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Pioglitazona sólo deberá emplearse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. No se sabe si la pioglitazona se secreta en la leche materna, por lo que pioglitazona no deberá administrarse a mujeres en periodo de lactancia o ésta deberá suspenderse si el medicamento se considera indispensable. La terapia con pioglitazona al igual que con otras tiazolidinadonas, puede producir ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por tal motivo, dichas mujeres tienen un mayor riesgo de embarazo mientras están en tratamiento con pioglitazona. Se debe recomendar una terapia contraceptiva adecuada en mujeres premenopáusicas. Este posible efecto no ha sido investigado en estudios clínicos, por lo que su frecuencia se desconoce.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La incidencia global y tipo de eventos adversos reportados en los estudios de monoterapia con pioglitazona controlados con placebo a dosis de 7.5, 15, 30 ó 45 mg una vez al día, con una frecuencia \geq 5% de los pacientes tratados, son los siguientes: Infecciones de vía respiratorias superiores, cefalea, sinusitis, mialgias, trastornos dentales, agravamiento de la diabetes mellitus, faringitis, disnea, y también en algún momento durante su tratamiento, presentaron cambio en el peso o edema (4.8%); \leq 2%: anemia en pacientes tratados con pioglitazona más sulfonilurea, metformina o insulina.; 1.1%: insuficiencia cardiaca congestiva, en estudios de combinación con insulina, un pequeño número de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca preexistente la desarrolló al ser tratado con pioglitazona comparado con ninguno en los que recibieron insulina sola. En la experiencia post- comercialización con pioglitazona, se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con o sin antecedentes previos de enfermedad cardiaca. En los estudios clínicos en pacientes que recibieron pioglitazona: No hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por el medicamento o de elevación de ALT. Durante los estudios controlados con placebo previos a la aprobación, 0.26% pacientes tratados con pioglitazona y 0.25% de los pacientes tratados con placebo tuvieron valores de ALT 3 veces por arriba del límite superior normal. Dichas elevaciones de ALT en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no se consideraron relacionadas al tratamiento. En la experiencia post-comercialización con pioglitazona, se han recibido reportes de hepatitis o de elevaciones de las enzimas hepáticas de tres o más veces el límite superior normal. Muy rara vez ha involucrado falla hepática con o sin una evolución fatal, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Durante su experiencia post-comercialización muy rara vez, se han reportado casos de edema macular de nueva aparición, o bien, empeoramiento del mismo, con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidinadonas, incluyendo pioglitazona. Se desconoce si existe una asociación directa entre la pioglitazona y el edema macular. Los médicos deben considerar la posibilidad de edema macular si un paciente les reporta disminución de la agudeza visual. En el estudio de evaluación de riesgo cardiovascular PROactive de 3.5 años, 44/870 (5.1%; 1.0 fracturas por 100 años-paciente) de las pacientes mujeres tratadas con pioglitazona presentaron fracturas en comparación con (2.5%; 0.5 fracturas por 100 años-paciente) de las pacientes mujeres tratadas con un comparador.



No se observó un incremento en las tasas de fractura en hombres tratados con pioglitazona (1.7%) versus el comparador (2.1%). El riesgo de fracturas debe ser considerado durante el manejo a largo plazo de mujeres tratadas con pioglitazona.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Los estudios de metabolismo del fármaco in vitro sugieren que la pioglitazona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe ninguna de las principales enzimas del citocromo P-450. Los datos in vitro demuestran que la pioglitazona es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP2C8 y, en menor grado, por la isoenzima 2C9.

Anticonceptivos orales: La administración de otra tiazolidinadiona con un anticonceptivo oral que contenga etinilestradiol y noretindrona reduce las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas en aproximadamente 30%, lo que podría resultar en la pérdida de la anticoncepción. La farmacocinética de la coadministración de pioglitazona y anticonceptivos orales no se ha evaluado en pacientes que los reciben en forma concomitante. Por lo tanto, se debe tener precaución adicional con respecto a la anticoncepción en pacientes que reciben pioglitazona y un anticonceptivo oral.

Glipicida: En voluntarios sanos, la coadministración de pioglitazona (45 mg una vez al día) y glipicida (5.0 mg una vez al día) durante 7 días, no alteró la farmacocinética de estado constante de la glipicida.

Digoxina: En voluntarios sanos, la coadministración de pioglitazona (45 mg una vez al día) y digoxina (0.25 mg una vez al día) durante 7 días, no alteró la farmacocinética de estado constante de la digoxina.

Warfarina: En voluntarios sanos, la coadministración de pioglitazona (45 mg una vez al día) durante 7 días y warfarina, no alteró la farmacocinética de estado constante de la warfarina. Además, pioglitazona no tiene efecto clínico importante sobre el tiempo de protrombina cuando se administra a pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina. La coadministración de pioglitazona y nifedipino de liberación prolongada redujo la $C_{máx}$ y el AUC de este último. Debido a la elevada variabilidad de la farmacocinética del etinil estradiol y de nifedipino, no se conoce la importancia clínica de estos hallazgos. La coadministración de pioglitazona y midazolam, redujo el AUC y la $C_{máx}$ de este último. La coadministración de pioglitazona con ketoconazol y con atorvastatina modificó los valores del AUC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de pioglitazona sin cambio y de atorvastatina sin cambio. La coadministración de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar la farmacocinética de la sulfonilurea. Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con gemfibrozil puede ocasionar un incremento de hasta 3 veces en el AUC de pioglitazona. Ya que existe el potencial de eventos adversos relacionados con la dosis de pioglitazona, puede requerirse una disminución en la dosis de pioglitazona cuando gemfibrozil se administra en forma concomitante. Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con rifampicina puede ocasionar una disminución de 54% en el AUC de pioglitazona. Se puede requerir incrementar la dosis de pioglitazona con base en la respuesta clínica cuando se administra en forma concomitante con rifampicina. Estudios de interacción en voluntarios sanos con la coadministración de 45 mg de pioglitazona una vez al día han demostrado que pioglitazona no tiene ningún efecto relevante sobre la farmacocinética o farmacodinamia de fexofenadina, metformina, ranitidina, y teofilina. Puede presentarse hipoglucemia cuando pioglitazona se administra en combinación con un agente hipoglucemiante oral o con insulina. Una reducción en la dosis del agente concomitante puede llegar a ser necesaria. Un inhibidor del CYP2C8 (como gemfibrozil) puede incrementar el área bajo la curva (AUC) de pioglitazona y un inductor del CYP2C8 (como rifampicina) puede disminuir el AUC de pioglitazona.



PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra a dosis oral hasta de 63 mg/kg de pioglitazona (aproximadamente 14 veces la dosis oral máxima de 45 mg/m² recomendada en humanos). No se observaron tumores inducidos por el fármaco en ningún órgano, excepto la vejiga urinaria. Se observaron neoplasias benignas y/o neoplasias malignas de células transicionales en ratas macho a una dosis de 4 mg/kg/día y mayores (casi igual a la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos). Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad en ratones hembra y macho a una dosis oral de pioglitazona de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis oral máxima de 45 mg/m² recomendada en humanos). No se observaron tumores inducidos por el fármaco en ningún órgano. Durante la evaluación prospectiva de citología urinaria en más de 1,800 pacientes que recibieron pioglitazona en los estudios clínicos, hasta de un año de duración, no se identificaron nuevos casos de tumores vesicales. La pioglitazona no fue teratogena en ratas a dosis oral hasta 80 mg/kg o en conejos a los que se administró hasta 160 mg/kg durante la organogénesis (aproximadamente 17 y 40 veces la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos, respectivamente). Se observaron retraso del parto y embriotoxicidad (según lo evidenció el incremento de pérdidas por implantación posterior, retraso en el desarrollo y pesos corporales bajos) en ratas a dosis oral de 40 mg/kg/día y superiores (aproximadamente 10 veces la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos). No se observó toxicidad funcional ni de comportamiento en la progenie de ratas. En conejos, se observó embriotoxicidad a una dosis de 160 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos). Se apreció retraso en el desarrollo post-natal atribuido a disminución del peso corporal, en la descendencia de ratas bajo dosis oral de 10 mg/kg y superiores durante los periodos de gestación tardía y lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos). Pioglitazona no resultó mutagénica en una batería de estudios de toxicología genética, incluyendo el ensayo bacteriano de Ames, un ensayo prospectivo de mutación de genes de células de mamífero (CHO/HPRT y AS52 / XPRT), un ensayo de citogenética in vitro utilizando células CHL, un ensayo de síntesis de ADN no programada, y un ensayo de micronúcleos in vivo. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembra y macho con dosis orales de hasta 40 mg/kg de pioglitazona diariamente antes de, y durante el apareamiento y gestación (aproximadamente 9 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos con base en mg/m²).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral El manejo de la terapia antidiabética debe individualizarse. Idealmente, la respuesta al tratamiento debe ser evaluada utilizando HbA_{1c} que es un mejor indicador del control glucémico a largo plazo que la glucosa plasmática en ayuno. La HbA_{1c} refleja la glucemia de los dos o tres últimos meses. En la práctica clínica, es recomendable que el paciente sea tratado con pioglitazona por un periodo de tiempo suficiente para evaluar los cambios en la HbA_{1c} (tres meses) a menos que el control glucémico se deteriore de manera importante. Se debe tomar una vez al día con o sin alimentos. Monoterapia: En pacientes no controlados en forma adecuada con dieta y ejercicio: iniciar con 15 ó 30 mg una vez al día. Para pacientes que responden de manera inadecuada a la dosis inicial de pioglitazona: la dosis se puede incrementar hasta 45 mg por día. Para pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia: deberá considerarse el tratamiento combinado.



Tratamiento combinado: Sulfonilureas: Se puede iniciar pioglitazona en combinación con sulfonilureas a 15 ó 30 mg una vez al día. La dosis actual de sulfonilurea puede continuarse cuando se inicia el tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes reportan hipoglucemia, deberá disminuirse la dosis de sulfonilurea. Metformina: Se puede iniciar pioglitazona en combinación con metformina a 15 ó 30 mg una vez al día. La dosis actual de metformina puede continuarse cuando se inicia el tratamiento con pioglitazona. Es poco probable que la dosis de metformina requiera ajustes debido a hipoglucemia durante la combinación con pioglitazona. Insulina: Se puede iniciar pioglitazona en combinación con insulina a 15 ó 30 mg una vez al día. La dosis actual de insulina puede continuarse cuando se inicia el tratamiento con pioglitazona. En pacientes que reciben pioglitazona e insulina, la dosis de insulina puede disminuirse en 10 a 25% si el paciente reporta hipoglucemia o si las concentraciones de glucosa plasmática disminuyen por debajo de 100 mg/dl. Los ajustes posteriores deberán individualizarse en función de la disminución de la glucosa. Dosis máxima recomendada: La dosis de pioglitazona no deberá rebasar los 45 mg al día en una sola toma en monoterapia o en combinación con sulfonilureas, metformina o insulina. Pacientes con insuficiencia renal: No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia hepática: No se debe iniciar el tratamiento con pioglitazona si al inicio del tratamiento el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o elevación en los niveles de las transaminasas séricas (ALT mayor a 2.5 veces el límite superior normal). Se recomienda vigilar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y en forma periódica de ahí en adelante. ANTIDIABÉTICOS Niños y adolescentes: No se dispone de datos con respecto (uso de pioglitazona en pacientes menores de 18 años), por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes pediátricos. Combinación con otras tiazolidinadonas: No existen datos sobre el uso de pioglitazona en combinación con otras tiazolidinadonas.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Durante los estudios clínicos controlados, se reportó un caso de sobredosis con pioglitazona. Un paciente masculino tomó 120 mg por día durante 4 días, luego 180 mg por día durante siete días. El paciente negó la presencia de algún signo clínico durante ese periodo. En el caso de sobredosis, deberá iniciarse el tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente.

PRESENTACIONES:

Caja con envase con 7 y 30 tabletas de 15 mg. Caja con envase con 7 y 30 tabletas de 30 mg

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de pioglitazona en niños.

Hecho en México por:

LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V. Adolfo López Mateos Núm. 68, Col. Cuajimalpa, C.P 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México.

® Marca registrada Reg. Núm. 028M2012 SSA IV