DIABEFARM®

PIOGLITAZONA

Venta Bajo Receta Comprimidos

Industria Paraguaya

DIABEFARM® 15

PIOGLITAZONA 15 mg

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Pioglitazona (Equiv. a 16,54 mg de Pioglitazona Clorhidrato).......................................15 mg.

Excipientes.....................................................................................................................c.s.p.

DIABEFARM® 30

PIOGLITAZONA 30 mg

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Pioglitazona (Equiv. a 33,07 mg de Pioglitazona Clorhidrato).......................................30 mg.

Excipientes.....................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

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 no insulino dependiente (DMNID), o como diabetes del adulto).

Según indican los estudios farmacológicos, 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 TERAPEUTICAS:

Esta indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio físico a fin de mejorar el control de la glucemia en pacientes que sufren diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente). Está indicado como monoterapia. También puede indicarse en combinación con una Sulfonilurea, con Metformina o insulina, cuando la dieta o el ejercicio físico más uno solo de esos agentes no producen el control adecuado de la glucemia.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también debería incluir un asesoramiento nutricional, la reducción de peso (si ésta estuviera indicada) y el ejercicio físico. Estas prácticas son necesarias para el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, así mismo, para mantenerse eficacia de la terapia farmacológica.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Los estudios demuestran que la Pioglitazona aumenta 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, Pioglitazona combinada con Sulfonilureas, 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 mecanismo de 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 insulina, la Pioglitazona es un agonista potente y muy selectivo de los receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPAR ). 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, 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 hipersinulinemia y la hipertrigliceridemia típicas de estados resistentes a la insulina, tales como la dibetes 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 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.

Las concentraciones séricas de la Pioglitazona total ( Pioglitazona más sus metabolitos activos) permanecen elevadas 24 hs después de la administración, con tomas de 1 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 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 30 y 50% de las concentraciones séricas pico de Pioglitazona total, entre 20 y 25% del área total bajo la curva concentración sérica-tiempo (ABC),

La concentración en suero máxima (Cmáx), el ABC, y las concentraciones en suero basales (Cmín) de la Pioglitazona y la Pioglitazona total aumentan en forma proporcional con dosis de 15 y 30 mg día.

Con una toma oral en ayunas, la Pioglitazona en suero se puede medir a los 30 minutos, y la concentraciones pico se observan dentro de las 2 hs. 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±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 un 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 30 y 50% de las concentraciones pico totales en suero, y entre 20 y 25% del ABC total.

Los isomorfos más importantes del citocromo P-450 que se relacionan con el metabolismo hepático de la Pioglitazona son el citocroma P-2C8 y el citocroma P-3A4, aunque también se observan muchos otros isomorfos, entre ellos, el citocromo P-1A1, 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 P-3A4 por parte de la Pioglitazona.

Aproximadamente, entre 15 y 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 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 hs y de 16 a 24 hs respectivamente. Se calcula que el clearance aparente de la Pioglitazona está entre los 5 y 7 L/horas.

POBLACIONES ESPECIALES:

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-IV 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 dosis para pacientes con disfunciones renales.

Insuficiencia hepática: Comparados con los sujetos de control normales, los pacientes con disfunción hepática (Score de Child-Pugh B/C) presentan una reducción cercana al 45% en las concentraciones pico medias de Pioglitazona y 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.

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. Estas diferencias no se consideran directamente relevantes.

Pacientes pediátricos: No hay datos farmacocinéticos disponibles sobre la población pediática.

Sexo: Los valores medios de Cmáx y ABC aumentaron entre un 20 y 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 la hemoglobina A1C(HbA1C) 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.

POSOLOGIA:

Vía de administración. Debe tomarse una vez por día, con o sin alimentos.

El manejo de la terapia antidiabética debe ser individualizado. Lo ideal para evaluar la respuesta a la terapia es utilizar la HbA1C (hemoglobina glucosilada) que es un indicador de control glucémico a largo plazo mejor que la FBG considerada por sí sola. La HbA1C refleja la glucemia de los últimos 2 o 3 meses. Se recomienda tratar a los pacientes con Pioglitazona durante un tiempo adecuado para evaluar las variaciones en la HbA1C (tres meses), a menos que se deteriore el control glucémico.

Monoterapia: Para pacientes que no consiguen un buen control de la glucemia con la dieta y el ejercicio físico, la monoterapia de Pioglitazona puede iniciarse con 15 mg o 30 mg, 1 vez por día. Para pacientes que no responden en forma adecuada a la dosis inicial de Pioglitazona, se puede aumentar la dosis paulatinamente hasta llegar a 45 mg, 1 vez por día. Para pacientes que no responden en forma adecuada a la monoterapia, se deberá considerar la terapia combinada.

Terapia combinada: Sulfonilureas: Pioglitazona en combinación con una Sulfonilurea puede iniciarse con 15 mg o 30 mg, 1 vez por día. La dosis existentes de Sulfonilurea puede continuarse al iniciar el tratamiento con Pioglitazona. Si los pacientes presentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de Sulfonilurea.

Metformina: Pioglitazona en combinación con Metformina puede iniciarse con 15 mg o 30 mg, 1 vez por día. La dosis existente de Metformina puede continuarse al iniciar la terapia con Pioglitazona. Es poco probable que se deba ajustar la dosis de Metformina debido a una hipoglucemia en la terapia combinada con Pioglitazona.

Insulina: Pioglitazona en combinación con insulina puede iniciarse con 15 o 30 mg, 1 vez por día. La dosis existente de insulina puede continuarse al iniciar la terapia con Pioglitazona. En pacientes tratados con Pioglitazona e insulina, se puede bajar la dosis de insulina entre 10% y 25% si el paciente presenta hipoglucemia o si las concentraciones plasmáticas de glucosa descienden a menos de 100 mg/dL. Los ajustes ulteriores deben individualizarse en base a la disminución de los valores de glucosa.

Dosis máxima: La dosis de Pioglitazona no debería ser más que 45 mg, 1 vez por día, dado que en los estudios clínicos controlados con placebo no se han estudiado dosis mayores diarias. En terapias combinadas, no se llevó a cabo ningún estudio clínico controlado con placebo con dosis superiores a 30 mg/día. No es necesario el ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento con Pioglitazona no debe iniciarse si el paciente presenta evidencia clínica de alguna enfermedad hepática activa o si se presenta niveles elevados de transaminasa sérica (ALT mayor que 2,5 veces el límite superior de lo normal). Se recomienda controlar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Pioglitazona y a partir de allí, periódicamente.

No hay datos sobre el uso de Pioglitazona en pacientes menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda utilizar Pioglitazona en pacientes pediátricos.

No hay datos disponibles sobre el uso de Pioglitazona en combinación con otra tiazolidinediona.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES Y 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 de la terapia con la droga. Antes de comenzar la terapia con Pioglitazona Clorhidrato, se deberán investigar y tratar las causas secundarias de un mal control glucémico, por ejemplo, infección.

Resulta importante respetar las instrucciones respecto a la dieta y regularmente controlar la glucosa en sangre y la hemoglobina glucosilada. Se debe informar a los pacientes que se les extrajera sangre para verificar su funcionamiento hepático antes del inicio de la terapia y cada 2 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 medicamento puede causar el reinicio de la ovulación en las mujeres pre-menopáusicas o 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 cardiaca iniciándose, si existieran, la suspensión de la droga.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Los efectos adversos más frecuentes incluyen infección en el tracto respiratorio superior, cefalea, sinusitis, mialgia y faringitis. Estos efectos colaterales se observan tanto en los pacientes bajo monoterapia con Pioglitazona como en aquellos bajo tratamiento con Pioglitazona en combinación con Sulfonilureas, Metformina o insulina; en este último caso, puede registrarse un aumento en la incidencia de edemas.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

La Pioglitazona no altera la farmacocinética de Glipizida, Digoxina, Warfarina y Metformina cuando estas drogas son administradas junto con Pioglitazona. Con respecto a los anticonceptivos orales, puesto que otras drogas de la familia de las tiazolidinodionas reducen las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y noretindrona, se recomienda controlar el efecto anticonceptivo de estas hormonas en las pacientes bajo terapia con Pioglitazona. No se realizaron estudios específicos sobre la interacción farmacocinética entre Pioglitazona y otras drogas metabolizadas por la enzima citocromo P-3A4, tales como Eritromicina, Astemizol, bloqueantes del canal de calcio, Cisapride, corticosteroides, Ciclosporina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Tacrolimus, Triazolam, Trimetrexato, drogas inhibidoras como el Ketoconazol y Itraconazol.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de sobredosis, se aconseja realizar un tratamiento de apoyo según los signos y síntomas clínicos que presenta el paciente.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Se restringe el uso durante el embarazo y la lactancia.

CONSERVACION:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° a 30°C).

PRESENTACION:

Envase conteniendo 30 comprimidos.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Alba Edwards

Reg. Prof. Nº 1.385

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MANTENER EN LUGAR FRESCO Y SECO