



Algoritmo de ayuda para valorar el inicio del tratamiento con pioglitazona

Apreciado profesional de la salud:

De acuerdo con las autoridades regulatorias, Laboratorio STADA, S.L. se pone en contacto con usted para proporcionarle un material informativo relacionado con los datos de seguridad recientemente obtenidos de **pioglitazona**, sobre insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y osteoporosis.

Laboratorio STADA, S.L., como Plan de Minimización de Riesgos para su medicamento **Pioglitazona STADA comprimidos EFG**, y de acuerdo a las instrucciones recibidas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, le adjunta un **algoritmo de ayuda para valorar el inicio del tratamiento con pioglitazona**.

Para una información detallada y actualizada de este medicamento, consulte la ficha técnica adjunta o disponible en el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Daniel Magdaleno".

Daniel Magdaleno
Responsable Farmacovigilancia

ALGORITMO DE AYUDA PARA VALORAR EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON PIOGLITAZONA

Pioglitazona STADA EFG no debe utilizarse como tratamiento de primera línea de la diabetes mellitus tipo 2

En Europa, pioglitazona está indicada como tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2 en:

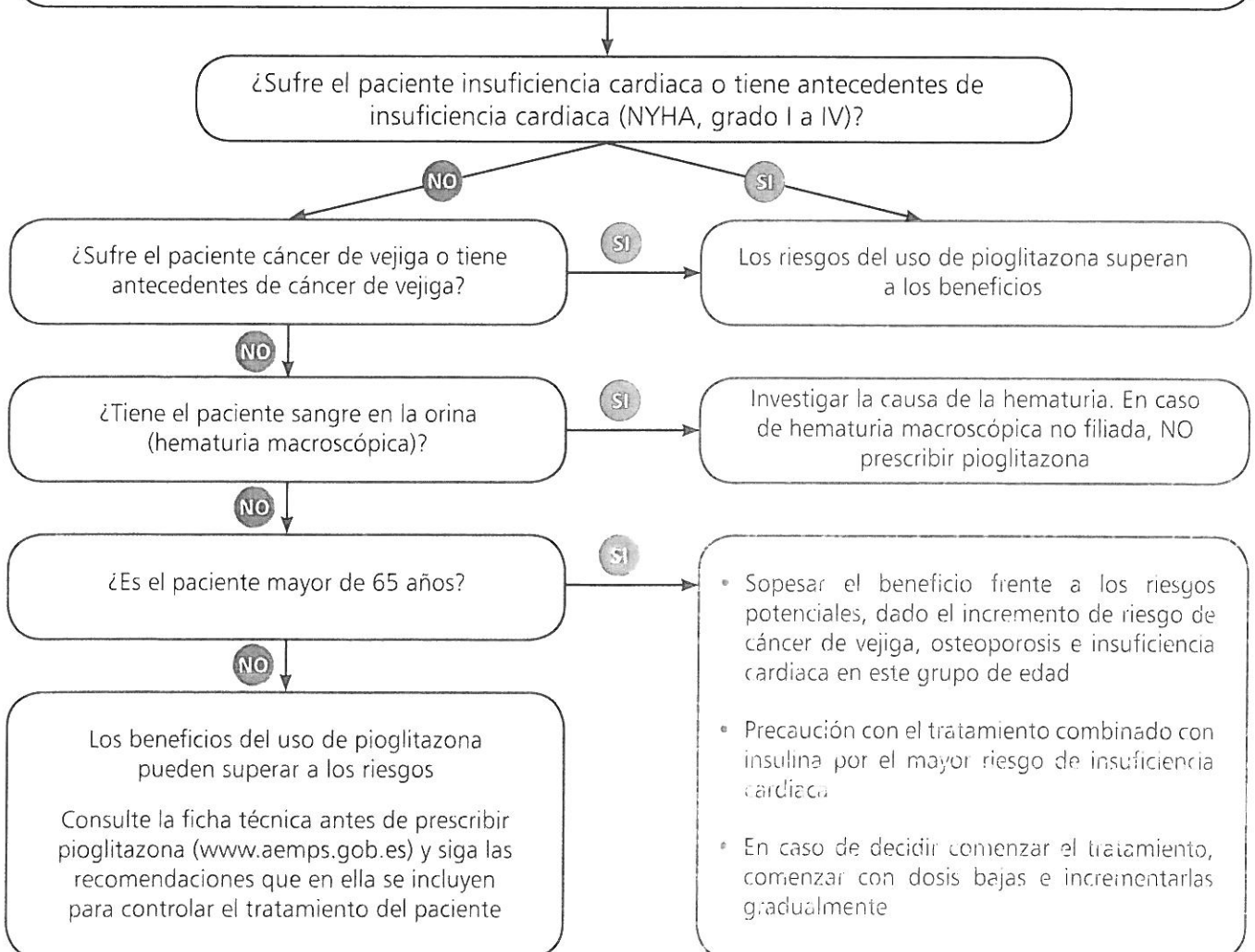
• **Monoterapia:**

En pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio, en los que el tratamiento con metformina no es apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia.

• **Doble terapia oral:**

En combinación con metformina, en pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) en los que no se alcanza un control glucémico adecuado pese a utilizarse la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia.



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Pioglitazona STADA 15 mg comprimidos EFG Pioglitazona STADA 30 mg comprimidos EFG

Pioglitazona (como hidrocloreuro)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es Pioglitazona STADA y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Pioglitazona STADA
3. Cómo tomar Pioglitazona STADA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pioglitazona STADA
6. Información adicional

1. QUÉ ES PIOGLITAZONA STADA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Pioglitazona STADA contiene pioglitazona. Es un medicamento antidiabético que se usa para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino-dependiente). Este tipo de diabetes se desarrolla generalmente en los adultos.

Los comprimidos de pioglitazona ayudan a controlar los niveles de azúcar en sangre cuando usted tiene diabetes tipo 2 ayudando a su cuerpo a utilizar mejor la insulina que produce. Su médico comprobará si los comprimidos de pioglitazona funcionan de 3 a 6 meses después de que empiece a tomarlos.

Los comprimidos de pioglitazona se pueden utilizar solos o en combinación alguna sulfonilurea, que también es un medicamento antidiabético oral.

Los comprimidos de pioglitazona también pueden utilizarse en combinación con insulina.

2. ANTES DE TOMAR PIOGLITAZONA STADA

No tome Pioglitazona STADA

- Si es hipersensible (alérgico) a la pioglitazona o a cualquiera de los demás componentes de Pioglitazona STADA.
- Si tiene insuficiencia cardíaca o ha tenido insuficiencia cardíaca en el pasado.
- Si tiene alguna enfermedad del hígado.
- Si ha tenido cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce una rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).
- Si tiene o ha tenido cáncer de vejiga.
- Si tiene sangre en la orina que su médico no haya comprobado.

Tenga especial cuidado con Pioglitazona STADA

Consulte con su médico antes de empezar a tomar este medicamento:

- Si usted retiene agua (retención de líquidos) o si tiene problemas del corazón, particularmente si es mayor de 75 años.
- Si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (hinchazón del fondo del ojo).
- Si usted tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Pueden aumentar las posibilidades de que se quede embarazada, ya que al tomar comprimidos de pioglitazona puede volver a ovular. Si este es su caso utilice métodos anticonceptivos adecuados para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado.
- Si usted tiene problemas de hígado o corazón. Antes de comenzar el tratamiento con comprimidos de pioglitazona se le realizará un análisis de sangre para comprobar la función del hígado. Estos análisis deben realizarse periódicamente. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad del corazón o ictus previo que recibieron comprimidos de pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de insuficiencia cardíaca tales como sensación de ahogo inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Si usted toma comprimidos de pioglitazona con otros medicamentos para la diabetes, es más probable que su nivel de azúcar pueda descender por debajo del límite normal (hipoglucemia).

Puede mostrar también una reducción del recuento de células de la sangre (anemia).

Fracturas óseas.

Se ha observado un mayor aumento de fracturas de hueso en las mujeres

(pero no en hombres) que tomaban pioglitazona. Su médico tendrá esto en cuenta cuando trate su diabetes.

Niños

No está recomendado en niños menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Generalmente puede seguir tomando otros medicamentos mientras tome los comprimidos de pioglitazona. Sin embargo, ciertos medicamentos tienen una mayor probabilidad de afectar al contenido de azúcar en sangre:

- Gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol).
- Rifampicina (utilizar para tratar la tuberculosis y otras infecciones).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos. Controlarán su nivel de azúcar en sangre y puede que necesite cambiar la dosis de comprimidos de pioglitazona.

Toma de Pioglitazona STADA con los alimentos y bebidas

Puede tomar los comprimidos con o después de una comida o con el estómago vacío. Tómelos con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si:

- Está o cree que puede estar embarazada o está planeando quedarse embarazada.
- Está dando el pecho o planea dar el pecho a su hijo.

Su médico le aconsejará que deje de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La pioglitazona no afecta la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero debe tener precaución si experimenta alteraciones visuales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Pioglitazona STADA

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR PIOGLITAZONA STADA

Debe tomar un comprimido al día. En caso necesario, su médico le indicará si tiene que tomar una cantidad diferente. Si cree que Pioglitazona STADA le está haciendo poco efecto, consulte con su médico.

Cuando tome pioglitazona comprimidos en combinación con otros medicamentos usados para tratar la diabetes (como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), su médico le indicará si tiene que tomar una menor cantidad de estos medicamentos.

Su médico le pedirá que se haga análisis de sangre periódicos mientras esté en tratamiento con pioglitazona. Estos análisis son necesarios para controlar que su hígado funciona normalmente.

Si sigue una dieta para diabéticos, manténgala mientras tome Pioglitazona STADA.

Debe controlar su peso con regularidad. Si aumenta de peso, informe a su médico.

Si toma más Pioglitazona STADA del que debiera

Si, de forma accidental, toma demasiados comprimidos, o si alguna otra persona o un niño toma su medicamento, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir por debajo de lo normal, pero se puede aumentar tomando azúcar. Es recomendable que lleve algunos trozos de azúcar, caramelos, galletas, o algún zumo de fruta azucarado.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte con su médico, farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: (91) 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Pioglitazona STADA

Tome Pioglitazona STADA diariamente, tal como se lo han recetado. Sin embargo, si olvida tomar una dosis, simplemente tome la siguiente dosis como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Pioglitazona STADA

Pioglitazona comprimidos se deben tomar diariamente para que el tratamiento tenga el efecto adecuado. Si interrumpe la toma de comprimidos de pioglitazona puede aumentarle el nivel de azúcar en sangre. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Pioglitazona STADA puede producir

efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos graves:

- Insuficiencia cardíaca ha sido notificada frecuentemente (1 a 10 de cada 100 pacientes) en pacientes que toman pioglitazona en combinación con insulina. Los síntomas son sensación de ahogo inusual o rápido aumento de peso o hinchazón localizada (edema). Si experimenta cualquiera de estos síntomas, especialmente si es mayor de 65 años, consulte inmediatamente a su médico.
- Cáncer de vejiga se ha notificado poco frecuentemente (1 a 10 de cada 1.000 pacientes) en pacientes que toman comprimidos de pioglitazona. Los signos y síntomas incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o súbita necesidad de orinar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico lo antes posible.
- Hinchazón localizada (edema) también ha sido notificado muy frecuentemente en pacientes que toman comprimidos de pioglitazona en combinación con insulina. Si experimenta este efecto adverso, consulte a su médico lo antes posible.
- Rotura de huesos ha sido notificada frecuentemente (1 a 10 de cada 100 pacientes) en mujeres que toman comprimidos de pioglitazona. Si experimenta este efecto adverso, consulte a su médico lo antes posible.
- Visión borrosa debido a hinchazón (o fluidos) en la parte posterior del ojo (frecuencia desconocida) también ha sido notificada en pacientes que toman comprimidos de pioglitazona. Si experimenta este síntoma por primera vez, consulte a su médico lo antes posible. También, si ya tiene visión borrosa y este síntoma empeora, consulte a su médico lo antes posible.

Otros efectos adversos experimentados por algunos pacientes al tomar comprimidos de pioglitazona:

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- aumento de peso
- infección respiratoria
- entumecimiento
- alteración de la visión

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- dificultad para dormir (insomnio)

Desconocidos (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- aumento de las enzimas hepáticas

Otros efectos adversos experimentados por algunos pacientes al tomar comprimidos de pioglitazona con otros medicamentos antidiabéticos:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- disminución de azúcar en la sangre (hipoglucemia)

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- dolor de cabeza
- mareo
- flatulencia
- dolor en las articulaciones
- impotencia
- sangre en la orina
- una pequeña reducción en el número de glóbulos rojos
- dolor de espalda
- falta de aire

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- vértigo
- sudoración
- fatiga
- azúcar en orina, proteínas en orina
- aumento del apetito
- aumento de las enzimas

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE PIOGLITAZONA STADA


Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el punto

SIGRE  de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Pioglitazona STADA

El principio activo de Pioglitazona STADA es la pioglitazona.

Pioglitazona STADA 15 mg comprimidos: Un comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreto).

Pioglitazona STADA 30 mg comprimidos: Un comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreto).

Los demás componentes son lactosa monohidrato, carmelosa de calcio, hidroxipropil celulosa y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Pioglitazona STADA 15 mg son blancos, redondos, planos, biselados y con 'TZ 15' grabado en una de las caras.

Los comprimidos de Pioglitazona STADA 30 mg son blancos, redondos, planos, biselados y con 'TZ 30' grabado en una de las caras.

Pioglitazona STADA 15 mg y 30 mg se suministra en envases con blísters de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ó 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

Responsable de la fabricación

Actavis Ltd.
BLB 016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

O

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

O

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36
1190 Viena
Austria

O

Lamp San Prospero S.p.A.
Via della Pace 25/A
41030 San Prospero (Modena)
Italia

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria: Pioglitazon STADA 15/30/45 mg Tabletten
República Checa: Pioglitazon STADA 15/30/45 mg tablety
Francia: Pioglitazone EG 15/30 mg comprimé
Alemania: Pioglitazone STADA 15/30/45 mg Tabletten
Italia: Pioglitazone EG 15/30/45 mg compresse
Portugal: Pioglitazona Ciclum
República de Eslovaquia: Pioglitazon Stada 15/30/45 mg tablety
España: Pioglitazona STADA 15/30/15 mg comprimidos EFG
Holanda: Pioglitazon CF 30/45 mg tabletten

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

Este prospecto ha sido aprobado en Noviembre 2011.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pioglitazona STADA 15 mg comprimidos EFG

Pioglitazona STADA 30 mg comprimidos EFG

Pioglitazona STADA 45 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pioglitazona STADA 15 mg comprimidos. Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona como hidrocloreto.

Excipientes: cada comprimido contiene 37,77 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Pioglitazona STADA 30 mg comprimidos. Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona como hidrocloreto.

Excipientes: cada comprimido contiene 75,54 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Pioglitazona STADA 45 mg comprimidos. Cada comprimido contiene 45 mg de pioglitazona como hidrocloreto.

Excipientes: cada comprimido contiene 113,31 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Pioglitazona STADA 15 mg comprimidos EFG son blancos, redondos, planos, comprimidos biselados con "TZ 15" grabado en una cara.

Pioglitazona STADA 30 mg comprimidos EFG son blancos, redondos, planos, comprimidos biselados con "TZ 30" grabado en una cara.

Pioglitazona STADA 45 mg comprimidos EFG son blancos, redondos, planos, comprimidos biselados con "TZ 45" grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pioglitazona está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

En monoterapia

En pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En doble terapia oral en combinación con

Una sulfonilurea, solo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.

Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia (ver sección 4.4).

Tras el inicio de la terapia con pioglitazona, los pacientes deben ser controlados después de 3 a 6 meses para evaluar la idoneidad de la respuesta al tratamiento (p.ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestran una respuesta adecuada, se debe interrumpir la pioglitazona. En base a los riesgos potenciales de una terapia prolongada, los prescriptores deben confirmar con controles rutinarios que el beneficio de pioglitazona se mantiene (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con pioglitazona puede iniciarse con 15 mg o 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

En combinación con insulina, se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes experimentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). El médico debe empezar el tratamiento con la menor dosis disponible e incrementar la dosis gradualmente, en particular cuando pioglitazona se usa en combinación con insulina (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina >4 ml/min) (ver sección 5.2). No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en pacientes dializados; por esta razón no se debe usar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No se debe usar pioglitazona en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de pioglitazona en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Método de administración

Los comprimidos de pioglitazona se toman vía oral con o sin comida. Los comprimidos deben ingerirse con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con:

hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;

insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);

insuficiencia hepática;

cetoacidosis diabética,

cáncer de vejiga o historial de cáncer de vejiga,

hematuria macroscópica no investigada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca:

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o en pacientes de edad avanzada), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca; se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como insulina y pioglitazona están asociados a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Se ha realizado un estudio con pioglitazona en el que se valoraron resultados cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este estudio mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardíaca aunque no supuso un aumento de la mortalidad en este estudio.

Pacientes de edad avanzada

El uso combinado con insulina debe considerarse con precaución en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Como consecuencia de los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), el balance beneficio-riesgo debe considerarse cuidadosamente antes y durante el tratamiento en los pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

Se han notificado casos de cáncer de vejiga más frecuentemente en un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con pioglitazona (19 casos de 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos de 10.212 pacientes, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir los pacientes cuya exposición al fármaco estudiado fue de menos de 1 año en el momento del diagnóstico del cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) con pioglitazona y 2 casos (0,02%) en grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, en particular en los pacientes tratados con las mayores duraciones y con las mayores dosis acumuladas. No puede excluirse un posible riesgo en tratamientos a corto plazo.

Los factores de riesgo del cáncer de vejiga deben ser evaluados antes de iniciar un tratamiento con pioglitazona (los riesgos incluyen edad, historial de fumador, exposición a agentes ocupacionales o quimioterápicos, p.ej. ciclofosfamida o tratamiento previo de radiación en la región pélvica). Cualquier hematuria macroscópica debe ser investigada antes de iniciar una terapia con pioglitazona.

Debe advertirse a los pacientes de que consulten inmediatamente a su médico si durante el tratamiento aparece hematuria macroscópica, u otros síntomas como disuria o urgencias urinarias.

Monitorización de la función hepática:

En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Se recomienda, por tanto, realizar determinaciones periódicas de los enzimas hepáticos

a los pacientes tratados con pioglitazona. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona, se deben revisar los enzimas hepáticos. No se debe empezar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos en su situación basal (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se recomienda monitorizar los enzimas hepáticos periódicamente en base al juicio clínico. Si, durante el tratamiento con pioglitazona, los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticos tan pronto como sea posible. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Se deben determinar los enzimas hepáticos cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona. Se debe suspender el tratamiento con este medicamento cuando se observen síntomas de ictericia.

Aumento de peso:

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso dosis dependiente, que puede ser debido a una acumulación de grasa y, en algunos casos, asociado a una retención de fluidos. En algunos casos el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca, por tanto, se debe controlar cuidadosamente el peso. El control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

Hematología:

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y del hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, relacionada con hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina (con reducciones relativas del 3-4% de hemoglobina y del 3,6-4,1% de hematocrito) y en menor extensión con sulfonilurea e insulina (con reducciones relativas de 1-2% de hemoglobina y 1-3,2% de hematocrito) en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

Hipoglucemia:

Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciben pioglitazona en doble o triple terapia oral con una sulfonilurea o terapia combinada con insulina pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina.

Trastornos oculares:

Se han comunicado en informes post-comercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidinonas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero los prescriptores deben estar alerta acerca de la posibilidad de edema macular si los pacientes notifican alteraciones de la agudeza visual; debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada.

Otros:

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agregado de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8100 pacientes tratados con pioglitazona y 7400 tratados con comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años.

Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona frente al 1,7% de mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes - año en mujeres tratadas con pioglitazona y del 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador. El exceso del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos con pioglitazona, es por lo tanto de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes - año de uso.

En el estudio de riesgo cardiovascular PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 pacientes - año) de las mujeres tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 pacientes - año) de las mujeres tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fractura en hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente a comparador (2,1%).

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en las mujeres tratadas con pioglitazona. Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y se las debe avisar de dicho riesgo. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir la administración de pioglitazona (ver sección 4.6).

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores (por ejemplo rifampicina). Debe controlarse la glucemia estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de pioglitazona STADA contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina ni fenpropumón. La administración concomitante de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450. No es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estos enzimas, p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueadores de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa.

La administración concomitante de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesario un descenso en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha observado que la administración conjunta de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54% del área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona, cuando se administre conjuntamente con rifampicina. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se disponen de datos suficientes en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. En estudios con pioglitazona en animales, se manifestó una restricción del crecimiento fetal. Este hecho se atribuyó a la acción de la pioglitazona en la disminución de la hiperinsulinemia materna y en el aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, que conlleva una reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal. La importancia de este mecanismo en humanos no queda clara por lo que no se debe utilizar pioglitazona durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas que estaban amamantando. Se desconoce si la pioglitazona se excreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar pioglitazona a las madres durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios de fertilidad de animales no se observaron efectos sobre la copulación, impregnación o índice de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pioglitazona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en exceso ($\geq 0,5\%$) con respecto a placebo, así como las que hayan aparecido en más de un caso aislado en pacientes que han recibido pioglitazona en los estudios doble ciego de acuerdo a los términos establecidos por MedRA para clasificación de órganos de sistemas y frecuencia absoluta. La definición de las frecuencias responde a: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $> 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas a pioglitazona por régimen de tratamiento		
	Monoterapia	Combinación	
		Con sulfonilureas	Con insulina
Infecciones e infestaciones			
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Bronquitis			Frecuente
Sinusitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoglucemia		Poco frecuente	Frecuente
Aumento del apetito		Poco frecuente	
Trastornos del sistema nervioso			
Hipoestesia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Cefalea		Poco frecuente	
Mareo		Frecuente	
Insomnio	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Anomalías de la visión ¹	Frecuente	Poco frecuente	
Edema macular ²	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto			

Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas a pioglitazona por régimen de tratamiento		
	Monoterapia	Combinación	
		Con sulfonilureas	Con insulina
Vértigo		Poco frecuente	
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca ³			Frecuente
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)			
Cáncer de vejiga	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea			Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Flatulencia		Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Sudoración		Poco frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Fracturas óseas ⁴	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Artralgia			Frecuente
Dolor de espalda			Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Glucosuria		Poco frecuente	
Proteinuria		Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema			Muy frecuente
Fatiga		Poco frecuente	
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso ⁵	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de la deshidrogenasa láctica		Poco frecuente	
Aumento de la alanin aminotransferasa ⁶	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida

¹ Se han notificado alteraciones de la visión principalmente al comienzo del tratamiento debido a alteración temporal en la turgencia y el índice refractivo de las lentes relacionadas con cambios en la glucosa sanguínea, tal y como se ha observado con otros tratamientos hipoglucemiantes.

² Se ha notificado edema en el 6-9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante un periodo superior a un año en ensayos clínicos controlados. Los índices de edema para los grupos comparadores (sulfonilurea, metformina) fueron de 2-5%. Las notificaciones de edema fueron generalmente entre leves a moderadas y generalmente no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento.

³ En ensayos clínicos controlados, la incidencia de notificaciones de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con pioglitazona fue la misma que con los grupos de tratamiento placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en terapia combinada con insulina. En un estudio de variables cardiovasculares en pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, la incidencia de insuficiencia cardíaca grave fue de 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo cuando se añadió al tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no produjo un aumento de la mortalidad en este estudio. Raramente se ha notificado la aparición de insuficiencia cardíaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca.

⁴ Se realizó un análisis agregado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos doble ciego, controlados con comparador, aleatorizados con más de 8.100 pacientes en grupos de tratamiento con pioglitazona y 7.400 en grupos tratados con el comparador con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en mujeres que recibieron pioglitazona (2,6%) frente al comparador (1,7%). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5%) de las pacientes tratadas con el comparador. No se observó un aumento del porcentaje de fractura en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%).

⁵ En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrado en monoterapia, fue de 2-3 kg durante un periodo superior a un año. Esto es similar a lo que se ha observado en el grupo comparador en tratamiento con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a sulfonilurea dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 2,8 kg. En grupos comparadores, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 kg y en la adición de metformina a sulfonilurea dio lugar a una pérdida media de peso de 1,0 kg.

⁶ En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces superiores al límite superior de la normalidad, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona. Después de la comercialización se han notificado en raras ocasiones casos de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular. Aunque en muy raros casos se han notificado desenlaces fatales, no se ha establecido la relación causal con el fármaco.

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado pioglitazona en una dosis superior a la dosis máxima recomendada de 45 mg al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días no asociándose con ningún síntoma.

En combinación con sulfonilurea o insulina se puede presentar hipoglucemia. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas sintomáticas y generales correspondientes.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en la diabetes, medicamentos hipoglucemiantes, excluidas insulinas. Código ATC: A10BG03.

Los efectos de la pioglitazona pueden producirse a través de una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina.

El control glucémico en ayunas y postprandial mejora en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como posprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como la presencia de una HbA1c $\geq 8,0\%$ después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que había un tiempo menor hasta el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida que en aquellos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como HbA1c $< 8,0\%$) se mantuvo en un 69% de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50% en los pacientes tratados con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un periodo de optimización del tratamiento con insulina de tres meses de duración, se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona, presentaron una reducción media en HbA1c de 0,45% en comparación con aquellos que sólo recibieron insulina, y una reducción de la dosis de insulina en el grupo de pacientes tratados con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de la célula beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos a dos años han indicado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos a un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en la tasa de albumina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un pequeño ensayo de 18 semanas de duración en diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se producía un aumento de la masa grasa extra abdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejora de la sensibilidad insulínica. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con pequeños aumentos aunque no clínicamente significativos de los niveles de colesterol LDL.

En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles de colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos sobre la glicemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a los efectos de glibenclamida.

En el estudio PROactive, en el que se valoraron variables cardiovasculares, se aleatorizaron 5.238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos anti-diabético y cardiovascular preexistentes durante un tiempo de hasta 3,5 años. La población del estudio tenía una edad media de 62 años; la duración media de la diabetes fue de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían haber

presentado uno o más de los siguientes criterios de inclusión: infarto de miocardio, ictus, intervención cardiaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo y aproximadamente el 20% había tenido un ictus. Aproximadamente la mitad de la población del estudio presentaba al menos dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95%) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, IECA, antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de canales de calcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Aunque el estudio no logró alcanzar su objetivo primario, que era una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, incrementó la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis de entre 2 mg y 60 mg. El estado estable se consigue después de cuatro a siete días de dosificación. La dosificación repetida no produce acumulación ni del compuesto ni de los metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80%.

Distribución:

El volumen estimado de distribución en humanos es de 0,25 l/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos están ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas (> 99%).

Metabolismo:

La pioglitazona se metaboliza principalmente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad en cuanto a concentración y a unión a proteínas. Basándose en esto, el M-IV es aproximadamente tres veces más eficaz que la pioglitazona. La eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios *in vitro* no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de los principales isoenzimas P450 inducibles, 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina y fenprocumón. Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

Eliminación:

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55%) y en menor medida en la orina (45%). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La semivida media de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

Pacientes de edad avanzada:

Los parámetros farmacocinéticos en estado estable son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (sin unión) permanece inalterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos, tras repetidas dosis administradas a ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardíaca excéntrica reversible. Además, se observó aumento en los depósitos e infiltrados en grasa. Estos datos se observaron en todas estas especies, en concentraciones plasmáticas cuatro veces inferiores o iguales a la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona demostró carecer de potencial genotóxico en una serie exhaustiva de ensayos genotóxicos *in vivo* e *in vitro*. Se hizo evidente un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria, en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinonas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos datos.

Evaluación del riesgo medioambiental: no se prevé impacto ambiental derivado del uso clínico de pioglitazona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carmelosa de calcio
Hidroxiopropil celulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases en blíster de aluminio/aluminio.

Pioglitazona 15 mg comprimidos: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 100 comprimidos.

Pioglitazona 30 mg comprimidos: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 100 comprimidos.

Pioglitazona 45 mg comprimidos: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado o de los residuos generados se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pioglitazona STADA 15 mg comprimidos EFG: 75358

Pioglitazona STADA 30 mg comprimidos EFG: 75359

Pioglitazona STADA 45 mg comprimidos EFG: 75360

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2011