

AGLITIL

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

comprimido

15 mg/ 30 mg / 45 mg

AGLITIL
Cloridrato de pioglitazona

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

AGLITIL 15 mg: frascos com 10, 15, 20, 30, 70*, 90* ou 120* comprimidos.

AGLITIL 30 mg: frascos com 10, 15, 20, 30, 70*, 90* ou 120* comprimidos.

AGLITIL 45 mg: frascos com 10, 15, 20, 30, 70*, 90* ou 120* comprimidos.

* Embalagem Hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido de 15 mg contém:

cloridrato de pioglitazona*.....16,534 mg

excipientes**.....1 com

*equivalente a 15 mg de pioglitazona.

**excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio.

Cada comprimido de 30 mg contém:

cloridrato de pioglitazona*.....33,069 mg

excipientes**.....1 com

*equivalente a 30 mg de pioglitazona.

**excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio.

Cada comprimido de 45 mg contém:

cloridrato de pioglitazona*.....49,603 mg

excipientes**.....1 com

*equivalente a 45 mg de pioglitazona.

**excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) está indicado como um coadjuvante de dieta e exercícios físicos para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo II (E11) (diabetes mellitus não insulino-dependente, DMNID). AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) está indicado em monoterapia e também para uso combinado com sulfonilureia, metformina, ou insulina, quando dieta e exercício associados a um agente único não resultam em controle adequado da glicemia. O acompanhamento de diabetes tipo II deverá também incluir aconselhamento nutricional, redução de peso quando indicado e exercícios. Estas medidas são importantes não só para tratamento primário do diabetes tipo II, mas também para manter a eficácia da tratamento medicamentoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito da pioglitazona (PIO) no controle glicêmico e perfil lipídico foi investigado em 260 pacientes com diabetes tipo II em um estudo placebo controlado.

Os pacientes foram randomizados para receber PIO 7,5 mg por 4 semanas, 15 mg por 4 semanas e 30 mg por 16 semanas (7,5/15/30 PIO), PIO 15 mg por 4 semanas, 30 mg por 4 semanas e 45 mg por 16 semanas (15/30/45 PIO), ou placebo por 24 semanas. O tratamento com pioglitazona produziu melhora na HbA1C e glicemia de jejum de maneira estatisticamente significativa quando comparado ao placebo (veja tabela 1).

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos em 24 semanas do estudo placebo controlado com titulação forçada

	Placebo	Pioglitazona	
		30 mg / dia(+)	45 mg /dia (+)
População	n=83	n=85	n=85
HbA1C (%)			
Baseline (média)	10,8	10,3	10,8
Mudança do baseline (média ajustada)	0,93	-0,55	-0,6
Diferença do placebo (média ajustada)		-1,5*	-1,5*
Glicemia de jejum (mg/dL)	n=78	n=82	n=85
Baseline (média)	279	268	281
Mudança do baseline (média ajustada)	18,2	-43,7	-49,6
Diferença do placebo (média ajustada)		-62*	-68*
+ Dose final da titulação forçada			
* p< 0.05 vs. placebo			

Os níveis de HbA1c modificaram 0,93% no grupo placebo, -0,55% no grupo 7,5/15/30 PIO e em -0,60% no grupo 15/30/45 PIO com resposta ao endpoint de 9,6%, 52,9% e 49,4%, respectivamente. Os níveis de glicemia de jejum modificaram em 18,2 mg/dl no grupo placebo, -43,7 mg/dl no grupo 7,5/15/30 PIO e -49,6 mg/dl no grupo 15/30/45 PIO, com resposta de 17,9%, 62,2% e 63,5%, respectivamente. Houve redução percentual significativa na concentração de triglicérides e aumento da concentração de HDL-colesterol para ambos os grupos em uso de PIO. O perfil de segurança foi similar entre os 3 grupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Egan JW, Mathisen AL, Pioglitazone 012 Study Group. The Effect of Pioglitazone on Glucose Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes 2000;49(Suppl.1):A105. [ABSTRACT BOOK: 60th Scientific Sessions: Friday, June 9-Tuesday, June 13, 2000; Henry B. Gonzalez Convention Center; Marriott Riverwalk and Marriott Rivercenter; San Antonio, Texas: Abstracts]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) é um antidiabético oral que atua principalmente reduzindo a resistência à insulina. AGLITIL é utilizado no manejo do diabetes mellitus tipo II (também conhecido como diabetes mellitus não insulino-dependente ou de início na vida adulta). Estudos farmacológicos indicam que AGLITIL melhora a sensibilidade à insulina no músculo e tecido adiposo e inibe a gliconeogênese hepática. AGLITIL melhora o controle glicêmico, ao mesmo tempo em que reduz os níveis de insulina circulante. O cloridrato de pioglitazona (cloridrato de (+)-5-[4-[2-(5-etil-2-piridinil) etoxi] fenil]metil]-2,4-tiazolidinediona) pertence a uma classe química diferente das sulfonilureias, metformina ou dos inibidores da alfa-glicosidase e possui uma ação farmacológica diferente. A molécula contém um carbono assimétrico e o composto é sintetizado e utilizado na forma da mistura racêmica. Os dois enantiômeros da pioglitazona se interconvertem in vivo. Não foram encontradas diferenças na atividade farmacológica entre os dois enantiômeros.

Propriedades farmacodinâmicas

AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) é um agente antidiabético da classe tiazolidinediona que depende da presença de insulina para o mecanismo de ação. A pioglitazona diminui a resistência insulínica periférica e hepática, resultando no aumento da disponibilidade insulino-dependente de glicose e diminuição da liberação de glicose hepática. Ao contrário das sulfonilureias, a pioglitazona não estimula a secreção de insulina. Pioglitazona é um agonista potente e altamente seletivo do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ). Os receptores PPAR são encontrados em tecidos importantes para a ação da insulina, como o tecido adiposo, tecido muscular esquelético e fígado. A ativação dos receptores nucleares PPAR γ modula a transcrição de vários genes responsivos à insulina envolvidos no controle do metabolismo da glicose e dos lipídios.

Em modelos animais de diabetes, a pioglitazona reduz a hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia característicos dos estados de resistência à insulina, como diabetes tipo II. As mudanças metabólicas produzidas pela pioglitazona resultam em um aumento da resposta dos tecidos insulino-dependentes e são observados em vários modelos animais de resistência à insulina.

Uma vez que a pioglitazona aumenta o efeito da insulina circulante (pela diminuição da resistência à insulina), ela não diminui a glicose sanguínea em modelos animais que têm falta de insulina endógena.

Estudos clínicos demonstraram que AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com resistência a esta. AGLITIL aumenta a resposta celular à insulina, aumenta a disponibilidade de glicose dependente de insulina, melhora a sensibilidade hepática à insulina e melhora a homeostase disfuncional da glicose. Em pacientes com diabetes tipo II, a diminuição da resistência à insulina produzida por AGLITIL resulta em concentrações mais baixas de glicose no sangue, níveis de insulina mais baixos no plasma e valores diminuídos de hemoglobina A1c (HbA1c). Com base nos resultados de um estudo, os efeitos hipoglicemiantes de AGLITIL parecem persistir por pelo menos um ano. Em estudos clínicos controlados, AGLITIL em combinação com sulfonilureias, metformina ou insulina teve um efeito aditivo no controle glicêmico. Foram incluídos em estudos clínicos com AGLITIL pacientes com disfunções lipídicas. De um modo geral, os pacientes tratados com AGLITIL apresentaram diminuição dos triglicérides, aumento do colesterol-HDL e nenhuma alteração consistente no colesterol-LDL e total. Em um estudo controlado com placebo, de 26 semanas, com doses escalonadas, os níveis médios de triglicérides diminuíram nos grupos recebendo 15 mg, 30 mg e 45 mg de AGLITIL em comparação a um aumento médio no grupo placebo. Os níveis médios de HDL aumentaram em maior extensão nos pacientes tratados com AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) do que nos pacientes tratados com placebo. Não houve diferenças consistentes no LDL ou no colesterol total nos pacientes tratados com AGLITIL em relação aos pacientes tratados com placebo. Em outros dois estudos de monoterapia (24 semanas e 16 semanas) e em estudos de terapia em combinação com sulfonilureias (24 semanas e 16 semanas) e metformina (24 semanas e 16 semanas), os resultados foram consistentes com os dados anteriores. Para os pacientes tratados com pioglitazona, as alterações médias placebo-coriçadas a partir da linha basal apresentaram redução de 5% a 26% para os triglicérides e aumento de 6% a 13% para o colesterol HDL. Um padrão similar de resultados foi observado em estudos de 24 semanas de terapia combinada de pioglitazona com sulfonilureia ou metformina. No estudo de terapia combinada com insulina (16 semanas), a alteração percentual média placebo-coriçada a partir da linha basal para os valores de triglicérides nos pacientes tratados com pioglitazona também sofreu redução. No grupo que recebeu a dose de 15 mg, foi observada alteração média placebo-coriçada a partir da linha basal de 7% no LDL-colesterol. Foram observados resultados similares aos citados acima para o HDL e colesterol total. Um padrão similar de resultados foi observado em estudos de 24 semanas de terapia combinada de pioglitazona com insulina.

Propriedades farmacocinéticas

As concentrações séricas de pioglitazona total (pioglitazona e metabólitos ativos) permanecem elevadas 24 horas após uma dose diária. Concentrações séricas da pioglitazona e da pioglitazona total em estado de equilíbrio são atingidas após 7 dias. Em estado de equilíbrio, dois dos metabólitos farmacologicamente ativos da pioglitazona, metabólitos III (M-III) e IV (M-IV), alcançam concentrações séricas iguais ou maiores do que as da pioglitazona. Tanto em voluntários saudáveis como em pacientes com diabetes tipo II, a pioglitazona compreende aproximadamente 30% a 50% do pico da concentração sérica da pioglitazona total e 20% a 25% da área total sob a curva de concentração sérica vs tempo (AUC). A concentração sérica máxima (C_{máx}), AUC e a concentração sérica mínima (C_{min}) para a pioglitazona e pioglitazona total aumentam proporcionalmente nas doses de 15 mg e 30 mg por dia. Há um aumento um pouco menos proporcional para a pioglitazona e pioglitazona total na dose de 60 mg por dia.

Absorção: após administração oral, em jejum, a pioglitazona é inicialmente mensurável no soro dentro de 30 minutos, com pico de concentração observado após 2 horas. Alimentação retarda ligeiramente o tempo do pico da concentração sérica para 3 a 4 horas, mas não altera a extensão da absorção.

Distribuição: o volume aparente de distribuição médio da pioglitazona após administração de uma única dose é de $0,63 \pm 0,41$ L/kg de peso corpóreo (média \pm desvio padrão). A pioglitazona se liga extensamente às proteínas do soro humano (>99%), principalmente à albumina sérica e com menor afinidade a outras proteínas. Os metabólitos M-III e M-IV também se ligam extensamente à albumina sérica (>98%).

Metabolismo: a pioglitazona é extensamente metabolizada por hidroxilação e oxidação. Os metabólitos também se convertem parcialmente em glicuronídeos ou conjugados sulfatados. Os metabólitos M-II e M-IV (hidroxiderivados da pioglitazona) e M-III (cetoderivado da pioglitazona) são farmacologicamente ativos em modelos animais de diabetes tipo II. Além da pioglitazona, os metabólitos M-III e M-IV são os principais derivados da droga encontrados no soro humano após múltiplas doses. Em estado de equilíbrio, tanto em voluntários saudáveis como em pacientes com diabetes tipo II, a pioglitazona compreende aproximadamente 30% a 50% do pico total da concentração sérica e 20% a 25% da AUC total. A pioglitazona incubada com citocromo P450 humano

ou microsomas de fígado humano resulta na formação de M-IV e, em grau muito menor, de M-II. As principais isoformas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo hepático da pioglitazona são a CYP2C8 e CYP3A4, com contribuições de uma variedade de outras isoformas, incluindo principalmente a extrahepática CYP1A1. O cetoconazol inibiu até 85% do metabolismo hepático da pioglitazona in vitro a uma concentração equimolar a da pioglitazona. A pioglitazona não inibiu a atividade do citocromo P450 quando incubada com P450 de microsomas do fígado humano. Estudos in vivo da pioglitazona em combinação com inibidores e substratos da P450 foram realizados (ver “6. Interações Medicamentosas”). A razão entre 6β-hidrocortisol/cortisol em urina foi mensurada em pacientes tratados com pioglitazona demonstrou que a pioglitazona não é um forte indutor da enzima CYP3A4.

Excreção e eliminação: após administração oral, aproximadamente 15% a 30% da dose de pioglitazona é recuperada na urina. A eliminação renal da pioglitazona é insignificante e a droga é principalmente excretada na forma de metabólitos e seus conjugados. Presume-se que a maior parte da dose oral seja excretada na bile, na forma inalterada ou na forma de metabólitos, e eliminada nas fezes. A meia-vida sérica média da pioglitazona e da pioglitazona total varia de 3 a 7 horas e de 16 a 24 horas, respectivamente. A pioglitazona tem uma depuração aparente calculada em 5 a 7 L/h.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes.

É contraindicado a iniciação do medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecidos nas Classes III ou IV do New York Heart Association (NYHA).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência cardíaca congestiva: as tiazolidinedionas, incluindo AGLITIL (cloridrato de pioglitazona), causam ou exacerbam a insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes. Depois da iniciação do medicamento e depois do aumento das doses, observou-se atentamente pacientes com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (incluindo excessivo e rápido aumento de peso, dispnéia e/ou edema. Se estes sinais e sintomas se desenvolverem, a insuficiência cardíaca deverá ser controlada de acordo com os cuidados padrão. Além disso, deverá ser considerada a descontinuação ou redução da dose de AGLITIL.

AGLITIL não é recomendado para pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca. É contraindicado a iniciação do medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecidos nas Classes III ou IV do New York Heart Association (NYHA) – (ver “4. Contraindicações”).

Diabetes tipo II e Insuficiência Cardíaca Congestiva (disfunção sistólica): foram executados estudos de segurança de 24 semanas pós-comercialização, comparando AGLITIL (n= 262) a gliburida (n= 256) em pacientes com diabetes não controlada (média HbA1c 8,8%), com insuficiência cardíaca Classes II e III do NYHA e fração de ejeção inferior a 40% (média FE 30% no início do estudo). Durante o estudo, a hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (150.0) foi relatada em 9,9 % dos pacientes sob efeito de AGLITIL comparados com 4,7% dos pacientes sob efeito de gliburida com diferença no tratamento observado por 6 semanas. Este evento adverso associado com AGLITIL foi marcado em maior quantidade em pacientes usuários de insulina no início do estudo e em pacientes com mais de 64 anos de idade. Nenhuma diferença na mortalidade cardiovascular foi observada entre os grupos do tratamento.

AGLITIL deve ser iniciado com a menor dose aprovada que é prescrita para pacientes com diabetes tipo II e insuficiência cardíaca sistólica (Classe I e II do NYHA). Se um aumento subsequente da dose for necessário, deve ser aumentada gradualmente somente em alguns meses de tratamento, com monitoração cuidadosa para o ganho de peso, edema, ou sinais e sintomas de exacerbação do quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Geral: o cloridrato de pioglitazona exerce seu efeito anti-hiperglicêmico somente na presença de insulina. Portanto não deve ser utilizado em pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.

Hipoglicemia: pacientes recebendo cloridrato de pioglitazona em combinação com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais correm risco de apresentar hipoglicemia, podendo ser necessária a redução do agente concomitante.

Ovulação: em pacientes que estejam em período anovulatório pré-menopausa por resistência insulínica, o tratamento com tiazolidinedionas, incluindo pioglitazona, pode resultar em reinício da ovulação. Como consequência da melhora da sensibilidade à insulina, estas pacientes podem apresentar risco de gravidez se contracepção adequada não for usada.

Hematológicas: a pioglitazona pode causar decréscimos na hemoglobina e hematócrito. Em todos os estudos clínicos, os valores médios de hemoglobina caíram cerca de 2% a 4% nos pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona. Estas alterações ocorreram primariamente dentro das primeiras 4 a 12 semanas de tratamento e permaneceram relativamente constantes. Estas alterações podem estar relacionadas com o aumento de volume plasmático e não foram associadas com nenhum efeito hematológico clinicamente significativo.

Edema: pioglitazona deve ser usada com cuidado em pacientes com edema. Em todos os estudos americanos, edema foi relatado mais frequentemente nos pacientes tratados com pioglitazona do que nos tratados com placebo e parece ser dose-dependente (ver “9. Reações Adversas”). No período de pós-comercialização, houve relatos de início ou piora de edema. Uma vez que tiazolidinedionas, incluindo pioglitazona, podem causar retenção de fluido, que pode agravar a insuficiência cardíaca congestiva, pioglitazona deve ser usada com cautela por pacientes sob risco de insuficiência cardíaca. Os pacientes deverão ser monitorados por causa dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

Edema Macular: na experiência pós-comercialização, o edema macular foi relatado por pacientes diabéticos que tomaram pioglitazona ou um outro medicamento da classe das tiazolidinedionas. Alguns pacientes apresentaram visão borrada ou redução da acuidade visual, porém alguns pacientes parecem ter sido diagnosticados no exame de rotina oftalmológica. Outros pacientes tiveram edema periférico no momento em que o edema macular foi diagnosticado. Alguns pacientes tiveram a melhoria do seu edema macular após a descontinuação de medicamento da classe das tiazolidinedionas. De qualquer forma, é desconhecido se existe relação causal entre pioglitazona e edema macular. Pacientes com diabetes devem fazer exames regulares dos olhos com o seu oftalmologista. Adicionalmente, qualquer diabético que relatar algum tipo de sintoma visual deverá recorrer prontamente ao oftalmologista, independentemente de outros sintomas físicos ou do paciente estar ingerindo qualquer medicação (ver “9. Reações Adversas”).

Insuficiência cardíaca e outros eventos cardíacos: nos estudos clínicos americanos controlados com placebo, que excluíram pacientes em classes III e IV da New York Heart Association (NYHA), a incidência de eventos adversos cardíacos graves relacionados à expansão de volume não foi aumentada nos pacientes tratados com pioglitazona em monoterapia ou em combinação com sulfonilureias ou metformina, em comparação com os pacientes tratados com placebo. Nos estudos de combinação com insulina, um pequeno número de pacientes com antecedentes pessoais de doença cardíaca pré-existente desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva quando tratado com pioglitazona em combinação com insulina. Pacientes em classes III e IV da NYHA não foram estudados nos estudos clínicos da pioglitazona. Portanto, AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) não é indicado para pacientes

em classes III e IV da NYHA (New York Heart Association). Na experiência pós-comercialização com pioglitazona, foram relatados casos de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes tanto com quanto sem doença cardíaca prévia conhecida. AGLITIL, semelhante a outras tiazolidinedionas, pode causar retenção de fluido quando usado sozinho ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, incluindo a insulina. A retenção de fluido pode levar ao exacerbamento da insuficiência cardíaca. Se estes sinais e sintomas evoluírem, a insuficiência cardíaca deve ser controlada de acordo com os padrões de cuidados atuais. Além disso, deve ser considerada a descontinuação ou redução da dose de AGLITIL.

Pacientes com insuficiência cardíaca Classes III e IV da NYHA não foram estudados durante a pré-aprovação clínica do estudo e o medicamento não é recomendado para estes pacientes (ver “4. Contraindicações”). O uso de AGLITIL deverá ser descontinuado se promover a deterioração do estado cardíaco.

Estudo Prospectivo de Pioglitazona em Eventos (PROactive Study): No estudo PROactive, 5.238 pacientes com diabetes tipo II e com história anterior de doença macrovascular foram tratados com AGLITIL (n = 2605), dosagem com até 45 mg uma vez ao dia, ou com placebo (n = 2633) (ver “9. Reações Adversas”). A porcentagem de pacientes que tiveram eventos sérios de insuficiência cardíaca foi maior para pacientes tratados com AGLITIL (5,7%, n = 149) do que para pacientes tratados com placebo (4,1%, n = 108). A incidência de morte subsequente ao relatório de insuficiência cardíaca séria foi de 1,5% (n = 40) nos pacientes tratados com AGLITIL e 1,4% (n = 37) nos pacientes tratados com placebo. Nos pacientes tratados com esquemas terapêuticos contendo insulina desde o início do tratamento, a incidência de insuficiência cardíaca séria foi 6,3% (n = 54/864) com AGLITIL e 5,2% (n = 47/896) com placebo. Para aqueles pacientes tratados com sulfonilureia desde o início do estudo, a incidência de insuficiência cardíaca séria foi 5,8% (n = 94/1624) com AGLITIL e 4,4% (n = 71/1626) com placebo.

Em um outro estudo clínico americano de 16 semanas, duplo-cego, controlado com placebo, envolvendo 566 pacientes com diabetes tipo II, o tratamento com pioglitazona nas doses de 15 mg e 30 mg, em combinação com insulina foi comparado com o tratamento com insulina isoladamente. Este estudo incluiu pacientes com diabetes de longa duração e alta prevalência de condições médicas pré-existentes como: hipertensão arterial (57,2%), neuropatia periférica (22,6%), doença coronariana (19,6%), retinopatia (13,1%), infarto do miocárdio (8,8%), doença vascular (6,4%), angina pectoris (4,4%), acidente vascular cerebral e/ou ataque isquêmico transitório (4,1%) e insuficiência cardíaca congestiva (2,3%). Neste estudo, 2 dos 191 pacientes que receberam 15 mg de pioglitazona mais insulina (1,1%), e 2 dos 188 pacientes que receberam 30 mg de pioglitazona mais insulina (1,1%), apresentaram insuficiência cardíaca congestiva em comparação com nenhum dos 187 pacientes tratados com insulina isoladamente. Esses quatro pacientes apresentavam antecedentes pessoais de condições cardiovasculares incluindo doença coronariana, procedimentos prévios de revascularização miocárdica e infarto do miocárdio. Em um estudo de 24 semanas dose-controlado no qual a pioglitazona foi coadministrada com insulina, 0,3% dos pacientes (1/345) com 30 mg e 0,9% (3/345) dos pacientes com 45 mg relataram insuficiência cardíaca congestiva como evento adverso sério. A análise dos dados deste estudo não identificou fatores específicos de previsão de risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva no tratamento combinado com insulina.

Ganho de peso: foi observado ganho de peso relacionado à dose com pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais. O mecanismo do ganho de peso não está estabelecido, mas provavelmente envolve combinação de retenção de líquidos e acúmulo de gordura.

Efeitos hepáticos: um outro fármaco da classe das tiazolidinedionas, troglitazona, foi associado com hepatotoxicidade idiossincrática e casos muito raros de insuficiência hepática, transplantes de fígado e morte foram registrados durante o uso pós-comercialização. Em estudos clínicos controlados de pré-comercialização em pacientes com diabetes tipo II, a troglitazona foi mais frequentemente associada com elevações significativas de enzimas hepáticas (ALT - alanina-aminotransferase > 3 vezes o limite superior de normalidade) comparada com placebo, e casos muito raros de icterícia reversível foram registrados. Em estudos clínicos em todo o mundo, mais de 4500 indivíduos foram tratados com cloridrato de pioglitazona. Em estudos clínicos nos Estados Unidos, mais de 2500 pacientes com diabetes tipo II receberam cloridrato de pioglitazona. Não houve nenhuma evidência de hepatotoxicidade induzida pelo fármaco ou elevação dos níveis de ALT. Durante estudos clínicos controlados com placebo nos EUA, um total de 4 de 1526 (0,26%) dos pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona e 2 de 793 (0,25%) dos pacientes tratados com placebo tiveram valores de ALT maiores ou iguais a 3 vezes o limite superior da normalidade. As elevações de ALT em pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona foram reversíveis e não foram relacionadas com a terapia com pioglitazona. Embora os dados clínicos disponíveis não mostrem nenhuma evidência de hepatotoxicidade ou elevações de ALT induzidas por pioglitazona, a mesma está estruturalmente relacionada com a troglitazona, a qual tem sido associada com hepatotoxicidade idiossincrática e raros casos de insuficiência hepática, transplantes de fígado e morte. Até que dados adicionais mais amplos sobre segurança da pioglitazona, provenientes de estudos clínicos controlados de longa duração e de farmacovigilância pós-comercialização estejam disponíveis, recomenda-se que pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona sejam submetidos a monitorações periódicas de enzimas hepáticas. Os níveis de ALT devem ser avaliados antes do início do tratamento com cloridrato de pioglitazona em todos os pacientes, a cada 2 meses durante o primeiro ano de terapia e periodicamente após isto. Testes de função hepática também devem ser realizados se aparecerem sintomas sugestivos de disfunção hepática (náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia, urina escura). A decisão de se continuar o tratamento com cloridrato de pioglitazona deve ser guiada pelo julgamento clínico dependendo das avaliações laboratoriais. Se for observada icterícia, o tratamento deve ser descontinuado. O tratamento com cloridrato de pioglitazona não deve ser iniciado se o paciente apresentar evidência clínica de doença hepática ativa ou níveis de ALT 2,5 vezes acima dos limites da normalidade. Pacientes com enzimas hepáticas moderadamente elevadas (níveis de ALT entre 1 e 2,5 vezes o limite superior da normalidade), antes do início ou a qualquer momento durante o tratamento com cloridrato de pioglitazona, devem ser avaliados para se determinar a causa desta elevação. O início ou a continuidade do tratamento com cloridrato de pioglitazona em pacientes com elevação moderada de enzimas hepáticas devem ser realizados com cautela e devem incluir um acompanhamento clínico apropriado, o qual pode incluir uma monitoração mais frequente de enzimas hepáticas. Se os níveis de ALT estiverem >2,5 vezes o limite superior da normalidade, testes de função hepática devem ser realizados com mais frequência até que seus níveis retornem ao normal ou a valores do pré-tratamento. Se os níveis de ALT excederem 3 vezes o limite superior da normalidade, o exame deve ser repetido assim que possível. Se os níveis de ALT permanecerem 3 vezes acima do normal ou se o paciente estiver icterício, o tratamento com cloridrato de pioglitazona deve ser descontinuado. Não existem dados disponíveis para se avaliar a segurança da pioglitazona em pacientes que apresentaram anormalidades hepáticas, disfunção hepática ou icterícia durante o uso de troglitazona. A pioglitazona não deve ser usada em pacientes que apresentaram icterícia durante o uso de troglitazona. Para pacientes com os níveis das enzimas hepáticas normais que mudarão de troglitazona para pioglitazona, uma semana de intervalo é recomendada antes do início da terapia com pioglitazona.

Fraturas: Em um ensaio randomizado (PROactive) em pacientes com diabetes tipo II (duração média do diabetes - 9,5 anos), o aumento da incidência de fratura óssea foi notada em mulheres que tomaram AGLITIL. Durante uma média de 34,5 meses de acompanhamento, a incidência de osso fraturado em mulheres foi 5,1% (44/870) para AGLITIL contra 2,5% (23/905) para placebo. Esta diferença foi notada depois do primeiro ano de tratamento e permaneceu durante o curso do estudo. A maioria das fraturas observadas em mulheres eram não vertebrais incluindo membro inferior e membro superior distal. Nenhum aumento das taxas de fratura foi observado em homens no tratamento com AGLITIL 1,7% (30/1735) contra placebo 2,1% (37/1728). O risco de fraturas

deve ser considerado nos cuidados com os pacientes, especialmente em mulheres tratadas com AGLITIL e deve ser dada atenção à avaliação e manutenção da saúde do osso de acordo com os padrões de cuidado atuais.

Tumores na bexiga: foram observados tumores na bexiga de ratos machos em estudo de carcinogenicidade de dois anos. Em dois estudos clínicos de três anos nos quais AGLITIL foi comparado a placebo ou gliburida, houve 16/3656 (0,44%) relatos de câncer na bexiga em pacientes administrando AGLITIL e 5/3679 (0,14%) em pacientes não administrando AGLITIL. Após a exclusão de pacientes cuja exposição ao medicamento em estudo foi inferior a um ano no momento do diagnóstico de câncer de bexiga, houve 6 (0,16%) casos relatados com o uso de AGLITIL e 2 casos (0,05%) com placebo.

A análise interina de 5 anos de um estudo de coorte observacional em andamento com duração de 10 anos demonstrou um aumento não significativo no risco de câncer de bexiga em pessoas expostas a AGLITIL, quando comparado com pessoas nunca expostas a AGLITIL (HR 1,2 [IC 95% 0,9-1,5]). Quando comparada com a ausência de exposição, a duração do tratamento com AGLITIL superior a 12 meses foi associada a um aumento no risco (HR 1,4 [IC 95% 0,9-2,1]), atingindo significância estatística com uso de AGLITIL superior a 24 meses (HR 1,4 [IC 95% 1,03-2,0]). Resultados interinos deste estudo sugerem que a administração de AGLITIL por um período superior a 12 meses elevou o risco relativo de desenvolvimento de câncer de bexiga em qualquer ano em 40%, resultando em um aumento absoluto de 3 casos em 10.000 (de aproximadamente 7 em 10.000 sem AGLITIL a aproximadamente 10 em 10.000 com AGLITIL).

Os dados são insuficientes para determinar se pioglitazona pode ser considerada um promotor de tumores no caso de bexiga.

Consequentemente, AGLITIL não deve ser usado em pacientes com câncer de bexiga ativo e os benefícios do controle glicêmico versus riscos não conhecidos da recorrência de câncer com uso de AGLITIL devem ser considerados em pacientes com histórico de câncer de bexiga.

Exames laboratoriais: medidas de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada devem ser realizadas periodicamente para monitorar o controle glicêmico e a resposta terapêutica ao cloridrato de pioglitazona. A monitoração das enzimas hepáticas é recomendada antes de iniciar o tratamento com pioglitazona em todos os pacientes, e depois, periodicamente (ver “**5. Advertências e Precauções - geral, efeito hepático**” e “**9. Reações adversas - Transaminases séricas**”).

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: um estudo de dois anos em carcinogenicidade foi conduzido em ratos machos e fêmeas com doses orais de até 63 mg/kg (aproximadamente 14 vezes o valor da dose oral máxima de 45 mg/m² recomendada para humanos). Tumores induzidos pelo fármaco não foram observados em nenhum órgão, exceto na bexiga. Neoplasias benignas e/ou malignas em células transicionais foram observadas em ratos machos em doses de 4 mg/kg/dia ou mais (aproximadamente igual à dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Um estudo de dois anos em carcinogenicidade foi conduzido em camundongos machos e fêmeas com doses orais de 100 mg/kg/dia (aproximadamente 11 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Tumores induzidos pelo fármaco não foram observados em nenhum órgão. Tumores do trato urinário foram relatados em roedores que ingeriram drogas experimentais com dupla atividade PPAR α/γ ; entretanto, a pioglitazona é um agonista seletivo para PPAR γ . Durante a avaliação prospectiva de citologia urinária, envolvendo mais de 1800 pacientes recebendo pioglitazona em estudos clínicos de até um ano de duração, não foi identificado nenhum caso novo de tumor de bexiga. Ocasionalmente, resultados anormais de citologia urinária indicando possível malignidade foram observados tanto com pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona (0,72%) como com placebo (0,88%). O cloridrato de pioglitazona não foi mutagênico em uma bateria de estudos de toxicologia genética, incluindo o teste bacteriano de Ames, um teste de ativação mutagênica de células de mamíferos (CHO/HPTR e ASS2/XPRT), um teste citogenético in vitro usando células CHL, um teste de síntese de DNA não programado e um teste in vivo de micronúcleos. Nenhum evento adverso sobre fertilidade foi observado em ratos machos e fêmeas para doses orais de até 40 mg/kg/dia de cloridrato de pioglitazona antes e durante o acasalamento e gestação (aproximadamente 9 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos).

Toxicologia animal: foi observado aumento do coração em camundongos (100 mg/kg), em ratos (>4mg/kg) e em cães (3 mg/kg) tratados oralmente com cloridrato de pioglitazona (aproximadamente 11, 1, e 2 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos, respectivamente). Em um estudo de um ano em ratos, morte precoce relacionada com o fármaco devido a aparente disfunção cardíaca ocorreu na dose oral de 160 mg/kg/dia (35 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Aumento do coração foi observado em um estudo de 13 semanas em macacos recebendo doses orais > 8,9 mg/kg (aproximadamente 4 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos), mas não em um estudo de 52 semanas com doses orais de até 32 mg/kg (aproximadamente 13 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos).

Cuidados e advertências para populações especiais

Insuficiência renal: a meia-vida de eliminação da pioglitazona, M-III e M-IV permanece inalterada em pacientes com disfunção renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 60 mL/min) a grave (depuração de creatinina <30 mL/min) quando comparada a indivíduos normais. Nenhum ajuste de dose é recomendado a pacientes com disfunção renal (ver “**8. Posologia e Modo de Usar**”).

Insuficiência hepática: comparados com controles normais, indivíduos com disfunção hepática (Child-Pugh grau B/C) têm uma redução de aproximadamente 45% nas concentrações de pico médias e totais da pioglitazona, mas sem alterações dos valores de AUC médios. Terapia com AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) não deve ser iniciada se o paciente apresentar evidência clínica de doença hepática ativa ou níveis de transaminase sérica acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade (ver “**5. Advertências e Precauções**”).

Idosos: em indivíduos idosos saudáveis, as concentrações séricas de pico e totais de pioglitazona não são significativamente diferentes, mas os valores de AUC e os valores de meia-vida terminal são ligeiramente maiores em relação a indivíduos mais jovens. Estas alterações não foram de uma magnitude que poderia ser considerada clinicamente relevante. Aproximadamente 500 pacientes que participaram em um estudo placebo-controlado tinham 65 anos ou mais. Nenhuma diferença significativa na segurança ou eficácia foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens.

Crianças: não há dados de farmacocinética disponíveis em população pediátrica. A segurança e eficácia da pioglitazona não foram estabelecidas para pacientes pediátricos, consequentemente, o uso de pioglitazona em pacientes com idade inferior a 18 anos não é recomendado.

Gravidez: pioglitazona não foi teratogênica em ratos para doses orais até 80 mg ou em coelhos recebendo até 160 mg/kg durante a organogênese (aproximadamente 17 e 40 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos, respectivamente). Parto demorado e embriotoxicidade foram observados em ratos em doses orais > 40 mg/kg/dia (aproximadamente 10 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Nenhuma toxicidade funcional ou comportamental foi observada na prole de ratos. Embriotoxicidade foi observada em coelhos para uma dose oral de 160 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Atraso de desenvolvimento pós-natal atribuído ao decréscimo de peso corporal foi observado na prole de ratos para doses orais > 10 mg/kg durante os períodos de final da gestação e lactação (aproximadamente 2 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) deverá ser usado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto. Considerando que as informações atuais sugerem fortemente que níveis anormais de glicose sanguínea durante a gestação estão associados com alta incidência de anomalias congênitas, bem como com o aumento da morbidade e mortalidade

neonatais, a maioria dos especialistas recomenda o uso da insulina durante a gestação para manter os níveis de glicose sanguínea o mais próximo possível da normalidade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco: C

Lactação: pioglitazona é secretada no leite de ratas durante o período de lactação. Não se sabe se a pioglitazona é secretada no leite humano. Devido ao fato de muitos fármacos serem excretados no leite humano, a pioglitazona não deve ser administrada em mulheres durante o período de amamentação.

Sexo: os valores médios de C_{máx} e AUC estavam aumentados de 20% a 60% no sexo feminino. Como monoterapia e em combinação com sulfonilureias, metformina ou insulina, AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) melhora o controle glicêmico no sexo masculino e feminino. Em estudos clínicos controlados, diminuições da HbA1c em relação aos valores basais, geralmente foram maiores para o sexo feminino do que para o masculino (diferença média na HbA1c de 0,5%). Uma vez que o tratamento deve ser individualizado para cada paciente alcançar o controle glicêmico, não se recomenda ajuste de dose baseado somente no sexo.

Etnia: não há dados de farmacocinética disponíveis para os vários grupos étnicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes drogas foram estudadas em voluntários saudáveis com a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg uma vez ao dia. Abaixo estão listados os resultados por potencial de significância clínica:

- Medicamentos com importante potencial de interação

midazolam: a administração de pioglitazona por 15 dias seguindo de uma dose única de 7,5 mg de xarope de midazolam resultou em uma redução de 26% do C_{máx} e AUC do midazolam.

cetoconazol: a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg uma vez ao dia e cetoconazol 200 mg administrado duas vezes por 7 dias resultou em aumento de 34% e 87%, respectivamente, no AUC e C_{min} da pioglitazona inalterada, entretanto não houve alteração significativa do C_{máx}. A relevância clínica da interação farmacocinética encontrada é desconhecida.

atorvastatina cálcica: a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg e atorvastatina cálcica 80 mg uma vez ao dia por 7 dias resultou na redução do C_{máx} e da AUC da pioglitazona, em 31% e 24%, respectivamente, entretanto sem alteração significativa do C_{min}. Para a atorvastatina inalterada, a C_{máx} e a AUC apresentaram redução de aproximadamente 23% e 14%, respectivamente, sem alteração significativa do C_{min}.

genfibrozila: A administração concomitante de genfibrozila, um inibidor de CYP2C8, (600 mg via oral duas vezes por dia), com pioglitazona (30 mg via oral) em 10 voluntários sadios previamente tratados com genfibrozila por 2 dias (600 mg via oral duas vezes ao dia) resultou em exposição da pioglitazona (AUC 0-24) presente em 226% na exposição pioglitazona em ausência de genfibrozila.

rifampicina: A administração concomitante de rifampicina, um indutor de CYP2C8, (600 mg via oral uma vez ao dia), com pioglitazona (30 mg via oral) em 10 voluntários sadios previamente tratados com rifampicina por 5 dias (600 mg via oral uma vez ao dia) resultou na diminuição de 54% da AUC de pioglitazona.

A isoforma CYP3A4 do citocromo P450 é parcialmente responsável pelo metabolismo de pioglitazona. Estudos formais específicos de interação farmacocinética não foram conduzidos com pioglitazona e outras drogas metabolizadas com esta enzima como: eritromicina, astemizol, bloqueadores de canal de cálcio, cisaprida, corticosteróides, ciclosporina, tacrolimus, trizolam e trimetrexato, assim como as drogas inibitórias e itraconazol.

A enzima inibidora de CYP2C8 (tal como genfibrozil) pode significativamente aumentar a AUC de pioglitazona e a enzima indutora de CYP2C8 (tal como rifampicina) pode significativamente diminuir a AUC de pioglitazona. Consequentemente, se um inibidor ou indutor de CYP2C8 é iniciado ou suspenso durante o tratamento com pioglitazona, mudanças no tratamento do diabetes podem ser necessárias baseadas na resposta clínica.

- Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

contraceptivos orais: a coadministração de cloridrato de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e um contraceptivo oral (1 mg de noretindrona mais 0,035 mg de etinilestradiol uma vez ao dia) por 21 dias, resultou na diminuição em 11% e 11-14% na AUC (0-24h) e na C_{máx} do etinilestradiol, respectivamente. Não houve mudanças significativas na AUC (0-24h) e C_{máx} da noretindrona. Tendo em vista a alta variabilidade da farmacocinética do etinilestradiol, a importância clínica deste achado é desconhecida.

cloridrato de fexofenadina: a coadministração de cloridrato de pioglitazona por 7 dias com 60 mg de fexofenadina administrada oralmente duas vezes ao dia não resultou em efeito significativo na farmacocinética da pioglitazona, e a pioglitazona não teve efeito significativo na farmacocinética da fexofenadina.

glipizida: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e glipizida (5 mg uma vez ao dia) por 7 dias não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio da glipizida.

digoxina: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e digoxina (0,25 mg uma vez ao dia) por 7 dias não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio da digoxina.

varfarina: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) por 7 dias com varfarina, não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio da varfarina. Além disso, a pioglitazona não teve efeito clinicamente significativo no tempo de protrombina quando administrada em pacientes em terapia crônica com varfarina.

metformina: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e metformina (1000 mg) após 7 dias de pioglitazona, não alterou a farmacocinética da dose única de metformina.

cloridrato de ranitidina: a coadministração de pioglitazona por 7 dias com ranitidina, administrada oralmente duas vezes ao dia por 4 ou 7 dias, não resultou efeito significativo na farmacocinética de pioglitazona. A pioglitazona não demonstrou efeito significativo na farmacocinética da ranitidina.

nifedipina ER: a coadministração de cloridrato de pioglitazona por 7 dias e 30 mg de nifedipina ER administrada oralmente uma vez ao dia por 4 dias a voluntários de ambos os sexos, resultou na redução de aproximadamente 17% do C_{máx} da nifedipina inalterado sem mudança significativa na AUC. Face à alta variabilidade farmacocinética da nifedipina, a importância clínica deste achado é desconhecida.

teofilina: a coadministração de cloridrato de pioglitazona por 7 dias com teofilina 400 mg administrada duas vezes ao dia não resultou em alteração farmacocinética de nenhuma das drogas.

A isoforma do citocromo P450 CYP3A4 é parcialmente responsável pelo metabolismo da pioglitazona. Não foram realizados estudos específicos e formais de interação farmacocinética com pioglitazona e outros fármacos metabolizados por esta enzima tais como eritromicina, astemizol, bloqueadores de canais de cálcio, cisaprida, corticosteróides, ciclosporina, tacrolimus, trimetrexato, bem como fármacos inibidores tais como itraconazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantém a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em local seco. Os frascos devem ser mantidos bem fechados. O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

AGLITIL 15 mg: comprimido na cor branca, circular e biconvexo.

AGLITIL 30 mg: comprimido na cor branca, circular e plano.

AGLITIL 45 mg: comprimido na cor branca, circular, plano e monosssectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) deve ser administrado uma vez ao dia, independentemente da alimentação. O controle do tratamento antidiabético deve ser individualizado. Idealmente, a resposta ao tratamento deve ser avaliada usando-se a hemoglobina glicosilada (HbA1c), que é um melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo quando comparado com glicemia de jejum unicamente. HbA1c reflete a glicemia dos últimos 2 a 3 meses. No uso clínico, recomenda-se que o paciente seja tratado com AGLITIL por um período de tempo adequado para se avaliar as alterações de HbA1c (3 meses), a não ser que o controle glicêmico se deteriore. Ao iniciar AGLITIL ou após aumento da dose, os pacientes deverão ser cuidadosamente monitorados por causa da retenção de fluídos relatada nos eventos adversos (ver “5. Advertências e Precauções”). O medicamento deve ser administrado via oral.

POSOLOGIA

Monoterapia

A monoterapia com AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) em pacientes sem controle adequado de dieta e exercícios pode ser iniciada com 15 mg comprimido ou 30 mg comprimido uma vez ao dia. Para pacientes que respondem inadequadamente à dose inicial de AGLITIL, a dose pode ser aumentada para 45 mg comprimido uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem adequadamente a monoterapia, uma terapia combinada pode ser considerada.

Terapia combinada

AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) em combinação com outro medicamento, pode ser iniciado nas doses de 15 mg comprimido ou 30 mg comprimido uma vez ao dia. A dose do outro medicamento em uso pode ser mantida com a introdução do tratamento com AGLITIL.

Sulfonilureia: se o paciente apresentar hipoglicemia, a dose da sulfonilureia deverá ser diminuída.

Metformina: é improvável que seja necessário ajuste na dose de metformina devido a hipoglicemia durante a combinação com AGLITIL.

Insulina: nos pacientes que estejam recebendo AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) e insulina, a dose de insulina pode ser diminuída em torno de 10 a 25% se o paciente apresentar hipoglicemia, ou se as concentrações de glicose plasmática diminuírem para valores menores que 100 mg/dL em jejum. Maiores ajustes deverão ser individualizados, baseando-se na resposta de diminuição da glicose.

Dose máxima recomendada: as doses de AGLITIL (cloridrato de pioglitazona) não devem exceder a 45 mg em monoterapia ou em combinação com sulfonilureia, metformina ou insulina. Nenhum estudo clínico foi conduzido com doses maiores que 30 mg uma vez ao dia em terapia combinada.

Não é recomendado o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal (ver “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética – metabolismo”). O tratamento com AGLITIL não deve ser iniciado se o paciente mostrar evidência clínica de doença hepática ativa ou aumento de níveis de transaminase sérica (ALT > 2,5 vezes o limite da normalidade) no início do tratamento (ver “5. Advertências e Precauções – geral - efeitos hepáticos” e “3. Características Farmacológicas - população especial - insuficiência hepática”). Recomenda-se a monitoração de enzimas hepáticas em todos os pacientes que estejam iniciando a terapia com AGLITIL, bem como periodicamente após o início.

Não existem dados sobre o uso de AGLITIL em pacientes abaixo de 18 anos de idade, portanto o uso de pioglitazona em pacientes pediátricos não é recomendado.

Não há dados disponíveis sobre o uso de pioglitazona em combinação com outra tiazolidinediona.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em todo o mundo, mais de 5900 pacientes com diabetes tipo II, participantes de estudos clínicos, foram tratados com pioglitazona. Nos EUA, mais de 4700 receberam pioglitazona em estudos clínicos, mais de 3300 foram tratados por seis meses ou mais e mais de 450 pacientes foram tratados com pioglitazona por um ano ou mais. A incidência geral e os tipos de eventos adversos relatados em estudos clínicos controlados com placebo utilizando a pioglitazona como monoterapia nas doses de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia são mostrados na tabela a seguir:

Evento adverso	% de pacientes	
	Placebo (N = 259)	Pioglitazona (N = 606)
Infecção do trato respiratório superior	8,5	13,2
Cefaleia	6,9	9,1
Sinusite	4,6	6,3
Mialgia	2,7	5,4
Alterações dentárias	2,3	5,3
Diabetes mellitus agravado	8,1	5,1
Faringite	0,8	5,1

Para a maioria dos eventos adversos, a incidência foi semelhante nos grupos tratados com pioglitazona em monoterapia e naqueles tratados em combinação com sulfonilureias, metformina ou insulina. Houve um aumento da ocorrência de edema nos pacientes tratados com pioglitazona e insulina em comparação com insulina isoladamente.

No estudo de pioglitazona em combinação com insulina (n= 379), 10 pacientes tratados com pioglitazona mais insulina desenvolveram dispneia e também, em algum momento durante o tratamento, desenvolveram alteração do peso corporal ou edema. Sete desses 10 pacientes receberam diuréticos para tratar esses sintomas. Isto não foi relatado no grupo tratado com insulina mais placebo.

O índice de desistência nos estudos clínicos devido a um evento adverso que não a hiperglicemia, foi similar no grupo de pacientes tratados com placebo (2,8%) e no grupo com pioglitazona (3,3%). Hipoglicemia leve a moderada foi relatada durante a terapia combinada com sulfonilureia ou insulina. Hipoglicemia foi registrada em 1% dos pacientes tratados com placebo e em 2% dos pacientes tratados com pioglitazona combinada com sulfonilureia. Na combinação com insulina, a hipoglicemia foi relatada por 5% dos pacientes em placebo, 8% dos pacientes tratados com 15 mg de cloridrato de pioglitazona e 15% dos pacientes tratados com 30 mg de cloridrato de pioglitazona (ver “5. Advertências e Precauções - Hipoglicemia”). Nos estudos duplo-cego de monoterapia, a anemia foi registrada em < 2% dos pacientes tratados com pioglitazona e 0% dos pacientes em placebo. Quando em combinação com insulina, a anemia foi registrada em 1,6% dos pacientes tanto no grupo tratado com pioglitazona como no grupo placebo. A anemia foi também registrada nos estudos de combinação com sulfonilureia em 0,3% dos pacientes tratados com pioglitazona e 1,6% daqueles em placebo. Em combinação com metformina, a anemia foi relatada em 1,2% dos pacientes tratados com pioglitazona e 0,0% dos pacientes em placebo. Em estudos de monoterapia, edema foi registrado em 4,8% e 1,2% dos pacientes tratados com pioglitazona e placebo, respectivamente. Na combinação com insulina, o edema foi mais frequente nos pacientes tratados com pioglitazona (15,3%) do que nos tratados com placebo (7,0%). Todos os eventos foram considerados de intensidade leve ou moderada (ver “5. Advertências e Precauções – Edema”).

Em estudos de tratamento combinado, foi relatado edema em 7,2% dos pacientes tratados com pioglitazona e sulfonilureia em comparação com 2,1% dos pacientes tratados com sulfonilureia isoladamente. Em estudos de combinação com metformina, foi relatado edema em 6,0% dos pacientes tratados com a combinação, comparados com 2,5% dos pacientes tratados com metformina isoladamente.

Foram também recebidos novos relatórios de pós-comercialização de início ou piora do edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual (ver “5. Advertências e Precauções – Edema Macular”).

Em um estudo clínico de 16 semanas de tratamento combinado de insulina e pioglitazona, um número maior de pacientes desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva no grupo tratado com a combinação (1,1%) do que no grupo tratado com insulina isoladamente (0,0%) (ver “5. Advertências e Precauções – Insuficiência cardíaca congestiva e outros eventos cardíacos”).

Anormalidades laboratoriais

Hematológicas: a pioglitazona pode causar redução dos valores de hematócrito e hemoglobina. Em todos os estudos clínicos, os valores médios de hemoglobina caíram cerca de 2 a 4% nos pacientes tratados com pioglitazona. Estas alterações ocorreram, em geral, dentro das primeiras 4 a 12 semanas de tratamento e permaneceram relativamente estáveis após este período. Podem estar relacionadas com o aumento do volume plasmático associado à terapia com pioglitazona e não foram associadas a nenhum efeito clínico hematológico significativo.

Transaminases séricas: Durante todos os estudos clínicos nos EUA, 14 de 4780 (0,30%) pacientes tratados com pioglitazona tiveram valores de ALT > 3 vezes o limite superior da normalidade. Todos os pacientes acompanhados tiveram elevações reversíveis de ALT. Na população de pacientes tratados com pioglitazona, os valores médios de bilirrubina, AST (aspartato-amino transferase), ALT, fosfatase alcalina e gama GT estavam diminuídos na visita final quando comparados com os respectivos valores basais. Menos de 0,9% dos pacientes tratados com pioglitazona saíram dos estudos americanos devido a testes anormais de funções hepáticas. Em estudos clínicos pré-comercialização, não houveram casos de reações idiossincráticas pelo fármaco levando a insuficiência hepática (ver “5. Advertências e Precauções – efeitos hepáticos”).

CPK (creatinina fosfoquinase): em testes laboratoriais exigidos em estudos clínicos, foram observadas elevações esporádicas e transitórias nos níveis de CPK. Uma elevação única e isolada para níveis maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade (valores de 2150 a 11400 UI/L) foi observada em 9 pacientes; 6 destes pacientes continuaram a receber pioglitazona, 2 haviam completado o recebimento da medicação do estudo no momento do resultado de valor elevado e um paciente deixou o estudo devido a essa elevação. Houve normalização dessas elevações sem qualquer sequela clínica aparente. A relação entre esses eventos e o tratamento com a pioglitazona é desconhecida.

Segue abaixo um resumo das reações adversas ordenadas e agrupadas por frequência:

- Monoterapia com pioglitazona:

Reação muito comum: infecção do trato respiratório superior.

Reação comum: dor de cabeça, sinusite, mialgia, alterações dentárias, diabetes mellitus agravada, faringite, anemia e edema.

- Terapia combinada de pioglitazona mais insulina:

Reação muito comum: hipoglicemia e edema.

Reação comum: dispneia, alteração do peso, anemia e insuficiência cardíaca congestiva.

- Terapia combinada de pioglitazona mais sulfonilureia:

Reação comum: hipoglicemia e edema.

Reação incomum: anemia.

- Terapia combinada de pioglitazona mais metformina:

Reação comum: anemia e edema

- Reações adversas observadas em todos os estudos clínicos:

Frequência desconhecida: redução dos valores de hematócrito e hemoglobina, aumento dos níveis de transaminases séricas, redução dos valores médios de bilirrubina, redução dos valores de AST (aspartato-amino transferase), redução da fosfatase alcalina e gama GT e aumento nos níveis de CPK (creatinina fosfoquinase).

- Reações adversas observadas na pós-comercialização:

Frequência desconhecida: edema macular diabético e diminuição da acuidade visual

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Durante os estudos clínicos, um caso de superdosagem foi registrado. Um paciente do sexo masculino tomou 120 mg/dia por 4 dias e após isto 180 mg/dia por 7 dias. O paciente negou qualquer sintoma clínico durante este período.
Em caso de superdosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sintomas e sinais clínicos do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº. 1.3569.0615
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF - SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay / Hortolândia - SP
CEP: 13.186-901 - CNPJ: 00.923.140/0001-31
Indústria Brasileira

Fabricado por: EMS S/A
Hortolândia – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 – 191222

www.ems.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2013	18/07/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.