

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pioglitazona NORMON 15 mg comprimidos EFG

Pioglitazona NORMON 30 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pioglitazona NORMON 15 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro).

Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 65,5 mg.

Pioglitazona NORMON 30 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro).

Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 131,0 mg.

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de Pioglitazona NORMON 15 mg son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos y marcados con P15.

Los comprimidos de Pioglitazona NORMON 30 mg son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos y marcados con P30.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

En *monoterapia*:

- En pacientes, particularmente aquellos 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

- Metformina, en pacientes (particularmente aquellos con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.
- Una sulfonilurea, sólo en pacientes 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.

En *triple terapia oral*, en combinación con

- Metformina y una sulfonilurea, en pacientes (particularmente aquellos con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.

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).

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

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).

Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis disponible más baja y aumentarla gradualmente (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 secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pioglitazona en niños y adolescentes de menos de 18 años.

No hay datos disponibles.

4.2.2 Forma de administración

Los comprimidos de pioglitazona se toman, por vía oral, una vez al día, con o sin comida. Se deben tragar los comprimidos 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 incluidos en la sección 6.1;
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);
- insuficiencia hepática;
- cetoacidosis diabética;
- cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;
- hematuria macroscópica no filiada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca:

La pioglitazona puede producir retención hídrica de fluidos; 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 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 cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como ambas, 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.

Pacientes de edad avanzada:

La utilización en combinación con insulina se debe considerar con precaución en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga:

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07%) cociente de riesgo (HR) = 2,64 (IC del 95% 1,11-6,31, P = 0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, fundamentalmente en los pacientes tratados durante un mayor tiempo y con las dosis acumuladas más altas. No se puede excluir un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

Monitorización de la función hepática:

En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Por esta razón, se recomienda 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 hepáticas 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 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 reciban 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 postcomercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidinadionas, 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 8.100 pacientes tratados con pioglitazona y 7.400 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 fractura 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 los pacientes tratados con pioglitazona (ver sección 4.8).

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 de esta enzima (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).

Pioglitazona NORMON contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa 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, fenprocumón ni metformina. 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 conjunta 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

4.6.1 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.

4.6.2 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.

4.6.3 Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el 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 (> 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. Están ordenadas según los términos establecidos por MedRA para clasificación de órganos de sistemas y frecuencia absoluta. La definición de las frecuencias responde a los siguientes parámetros: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de incidencia y gravedad dentro de cada frecuencia.

| Reacción adversa | Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento | | | | |
|---|---|----------------------|------------------|-------------------------------|----------------|
| | En monoterapia | En terapia combinada | | | |
| | | con metformina | con sulfonilurea | con metformina y sulfonilurea | con insulina |
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| infecciones del tracto respiratorio superior | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente |
| bronquitis | | | | | frecuente |
| sinusitis | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | | | | | |
| cáncer de vejiga | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| anemia | | frecuente | | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| hipoglucemia | | | poco frecuente | muy frecuente | frecuente |
| aumento del apetito | | | poco frecuente | | |

| | | | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | |
| hipoestesia | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente |
| cefalea | | frecuente | poco frecuente | | |
| mareo | | | frecuente | | |
| insomnio | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente | poco frecuente |
| Trastornos oculares | | | | | |
| anomalías de la visión ¹ | frecuente | frecuente | poco frecuente | | |
| edema macular ² | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | | | |
| vértigo | | | poco frecuente | | |
| Trastornos cardiacos | | | | | |
| insuficiencia cardiaca ³ | | | | | frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | |
| disnea | | | | | frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| flatulencia | | poco frecuente | frecuente | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | |
| sudoración | | | poco frecuente | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | |
| fracturas óseas ⁴ | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente |
| artralgia | | frecuente | | frecuente | frecuente |
| dolor de espalda | | | | | frecuente |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | |
| hematuria | | frecuente | | | |
| glucosuria | | | poco frecuente | | |
| proteinuria | | | poco frecuente | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | | |
| disfunción | | frecuente | | | |

| | | | | | |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| eréctil | | | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | | |
| edema | | | | | muy frecuente |
| fatiga | | | poco frecuente | | |
| Exploraciones complementarias | | | | | |
| aumento de peso ⁵ | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente | frecuente |
| aumento de la creatinofosfoquinasa sérica | | | | frecuente | |
| aumento de la deshidrogenasa láctica | | | poco frecuente | | |
| aumento de la alanin amino-transferasa ⁶ | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida |

¹ Se han notificado alteraciones de la visión principalmente al comienzo del tratamiento debida 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 agentes 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 insuficiencia cardiaca 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 cardiaca grave fue 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 cardiaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca.

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%). Después de la postcomercialización se han notificado fracturas óseas tanto en mujeres como en hombres (ver sección 4.4).

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 metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 1,5 kg; y añadida a sulfonilurea, 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 del aumento de ALT tres veces superior 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 aumento 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 otro 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: Antidiabéticos, 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 $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ 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 $HbA_{1c} < 8,0\%$) se mantuvo en un 69% de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50% en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se combinaban con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de HbA_{1c} , fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de HbA_{1c} , durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un período 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 HbA_{1c} 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 mejoría 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 del 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 5238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos antidiabético 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 una 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 medicación cardiovascular (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 cardiaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardiaca.

Población pediátrica

Para consultar la información sobre el uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

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, fenprocumón y metformina. 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 cardiaca 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 (ERA): no se prevé impacto ambiental derivado del uso clínico de pioglitazona

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Pioglitazona NORMON 15 mg comprimidos EFG: envases de 28 y 56 comprimidos en blister de Aluminio/Aluminio-poliámida-PVC.

Pioglitazona NORMON 30 mg comprimidos EFG: envases de 28 y 56 comprimidos en blister de Aluminio/Aluminio-poliámida-PVC.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016