



DIAVANCE® 15-30-45

PIOGLITAZONA 15 mg - 30 mg - 45 mg

Industria uruguaya
Venta bajo receta profesional

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

DIAVANCE® 15
Cada comprimido recubierto contiene:
Pioglitazona (como clorhidrato) 15 mg
Excipientes c.s.
Contiene lactosa

DIAVANCE® 30
Cada comprimido recubierto contiene:
Pioglitazona (como clorhidrato) 30 mg
Excipientes c.s.
Contiene lactosa

DIAVANCE® 45
Cada comprimido recubierto contiene:
Pioglitazona (como clorhidrato) 45 mg
Excipientes c.s.
Contiene lactosa

ACCION TERAPÉUTICA Y FARMACOLÓGICA

DIAVANCE® es un agente antidiabético oral que actúa principalmente por disminución de la resistencia a la insulina. DIAVANCE® se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Los estudios farmacológicos demuestran que DIAVANCE® mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo y el tejido adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática. DIAVANCE® mejora el control glicémico reduciendo simultáneamente los niveles de insulina circulante. Químicamente el clorhidrato de pioglitazona es [(+)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil-2,4] tiazolidindiona, monoclóhidrato perteneciendo a una clase diferente químicamente a las sulfonilureas, metformina o los inhibidores de la α glucosidasa. DIAVANCE® depende de la presencia de insulina para ejercer su acción. DIAVANCE® disminuye la resistencia a la insulina en la periferia y en el hígado resultando en un aumento de la eliminación de glucosa insulino dependiente y disminuye los niveles plasmáticos de insulina y de hemoglobina glucosidada A1c. A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no estimula la secreción de insulina. DIAVANCE® puede asociarse con sulfonilurea, metformina o insulina produciendo un efecto potenciado sobre el control glicémico. La absorción de la pioglitazona por vía oral es buena, alcanzándose la concentración plasmática máxima luego de las dos horas de su administración en ausencia de alimentos y tres a cuatro horas cuando se ingiere con las comidas. La pioglitazona se metaboliza por hidroxilación y oxidación. La mayor parte de la pioglitazona se libera hacia la bilis ya sea incambiada o en forma de sus metabolitos para luego excretarse por la materia fecal.

INDICACIONES

DIAVANCE® está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus no insulino dependiente (tipo II). DIAVANCE® puede ser empleado como monoterapia o en combinación con sulfonilureas, metformina o insulina cuando la dieta y el ejercicio más uno de estos agentes son insuficientes para el adecuado control glicémico.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Monoterapia: Las dosis de mantenimiento usuales están comprendidas entre los 7,5 y 45 mg diarios.

Se debe administrar una vez al día. Es indiferente la administración o no con las comidas. La terapia antidiabética debe individualizarse para cada paciente. Idealmente, la respuesta a la terapia debe evaluarse usando HbA1c el cual es mejor indicador del control glicémico a largo plazo más que el FBG sólo. HbA1c refleja la glicemia sobre los dos o tres meses anteriores. En uso clínico, se recomienda que los pacientes se traten con pioglitazona por un período de tiempo adecuado y evaluar el cambio en HbA1c aunque el control glicémico se haya deteriorado. La monoterapia en pacientes no adecuadamente controlados por la dieta y el ejercicio puede iniciarse con 15 a 30 mg diarios. Para pacientes que responden inadecuadamente a la dosis inicial de pioglitazona, la dosis puede aumentarse hasta 45 mg diarios. Para pacientes que no responden adecuadamente a esta dosis debe considerarse la terapia combinada.

EN TERAPIA DE COMBINACION

Con sulfonilureas: Al inicio debe administrarse DIAVANCE® a dosis de 15 mg a 30 mg diarios. La dosis habitual de sulfonilurea debe mantenerse durante la etapa inicial de la terapia combinada con DIAVANCE®. Si el paciente manifiesta hipoglicemia, debe disminuirse la dosis de sulfonilurea.

Con metformina: Al inicio debe administrarse DIAVANCE® a dosis de 15 mg a 30 mg diarios. La dosis habitual de metformina debe mantenerse durante la etapa inicial de la terapia

INTERACCIONES

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, fenpropumón 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 estas 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 de la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia. 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.

PRESENTACIONES

DIAVANCE® 15, DIAVANCE® 30 y DIAVANCE® 45.
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30 °C, en lugar seco .

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Gadur
Al Cuidado de la Vida

Gadur

Laboratorio Gadur S.A. N° 342
La Paz 2257 - Montevideo
Tel. 2401 64 44* - Fax: 2401 18 51
D.T. Quím. Farm. Christian Diaz
Reg. M.S.P. N° 39010, 38813 y 39011 - Ley 15443

32186-002

ABIERTO 18 X 19 CMS - PLEGADO 3 X 19 CMS -
TINTA PANTONE REFLEX BLUE C
Obra 60g.
Para estuchador

combinada con DIAVANCE®, Es raro que se necesite ajuste de la dosis de metformina debido a hipoglicemia durante la terapia combinada con DIAVANCE®.

Con insulina: Al inicio debe administrarse DIAVANCE® a dosis de 15 mg a 30 mg diarios. La dosis habitual de insulina debe mantenerse durante la etapa inicial de la terapia combinada con DIAVANCE®. En pacientes que reciben DIAVANCE® e insulina, la dosis de insulina debe disminuirse entre un 10 y un 25% si el paciente manifiesta hipoglicemia o si las concentraciones de glucosa en plasma bajan a menos de 100 mg/dL. Los ajustes posteriores deben individualizarse fundamentados en la disminución de la respuesta a la glucosa.

EFFECTOS COLATERALES Y EFFECTOS SECUNDARIOS

Hipoglicemia moderada, anemia, cefalea, sinusitis, mialgia, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, edema. Los efectos secundarios se presentan con mayor frecuencia en terapia combinada.

CONTRAINDICACIONES

DIAVANCE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a alguno de sus componentes.

No se han desarrollado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que no debe emplearse en mujeres embarazadas.

La pioglitazona se excreta a través de la leche materna de ratas lactantes. No se conoce si la pioglitazona se excreta en la leche humana por lo cual DIAVANCE® no debe administrarse en mujeres que estén amamantando.

La seguridad de la pioglitazona en pacientes pediátricos no se ha establecido.

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);
- insuficiencia hepática;
- cetoacidosis diabética;
- cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;
- hematuria macroscópica no filiada.

PRECAUCIONES

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica, esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema en los pacientes cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como ambas, insulina y pioglitazona, están asociadas a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Después de la comercialización también se notificaron casos de edema periférico e insuficiencia cardíaca en pacientes con uso concomitante de pioglitazona y medicamentos anti-inflamatorios no esteroides, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca. Se ha realizado un estudio con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo II y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este estudio mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardíaca aunque no supuso un aumento de la mortalidad en este estudio.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), 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 (95% IC 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. Por esta razón, se recomienda realizar determinaciones periódicas de las enzimas hepáticas a los pacientes tratados con pioglitazona. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona, se deben revisar las enzimas hepáticas. No se debe empezar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas 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 las enzimas hepáticas 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 las enzimas hepáticas cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona. Se debe suspender el tratamiento con este medicamento cuando se observen síntomas de ictericia.

Aumento de peso

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

Hematología

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

Hipoglucemia

Como consecuencia del 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 tiazolidinonas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero los prescriptores deben estar alerta acerca de la posibilidad de edema macular si los pacientes notifican alteraciones de la agudeza visual; debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada.

Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agregado de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8100 pacientes tratados con pioglitazona y 7400 tratados con comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona frente al 1,7% de mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%). La incidencia calculada de fracturas fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y de 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador.

El exceso del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos con pioglitazona, es por lo tanto de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

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

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento similar del riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres.

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes tratados con pioglitazona.

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estos 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.

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 tratamiento de la diabetes.

DIAVANCE® comprimidos contiene lactosa monohidrato, y por lo tanto, no debe ser administrado a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.