Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ACTOS®
cloridrato de pioglitazona

APRESENTAÇÕES:
ACTOS® (cloridrato de pioglitazona) comprimido de 15 mg: frasco com 15 comprimidos
ACTOS® (cloridrato de pioglitazona) comprimido de 30 mg: frasco com 15 comprimidos
ACTOS® (cloridrato de pioglitazona) comprimido de 45 mg: frasco com 15 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido de ACTOS® 15mg contém:
cloridrato de pioglitazona..... 16,53 mg
(equivalente a 15 mg de pioglitazona)
Excipientes: lactose monoidratada, hiprolose, carmelose cálcica, estearato de magnésio.

Cada comprimido de ACTOS® 30 mg contém:
cloridrato de pioglitazona..... 33,05 mg
(equivalente a 30 mg de pioglitazona)
Excipientes: lactose monoidratada, hiprolose, carmelose cálcica, estearato de magnésio.

Cada comprimido de ACTOS® 45 mg contém:
cloridrato de pioglitazona..... 49,59 mg
(equivalente a 45 mg de pioglitazona)
Excipientes: lactose monoidratada, hiprolose, carmelose cálcica, estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
ACTOS® (cloridrato de pioglitazona) está indicado como um adjuvante de dieta e exercícios físicos para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo II (diabetes mellitus não insulinodependente, DMNID). ACTOS® 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 do tratamento medicamentoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Monoterapia
Três estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados com durações de 16 a 26 semanas foram conduzidos para avaliar o uso de pioglitazona em monoterapia em pacientes com diabetes tipo II. Estes estudos avaliaram pioglitazona em doses de até 45 mg ou placebo uma vez por dia em um total de 865 pacientes.

Estudo de variação de dose (Estudo PNFP-001)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Em um estudo de monoterapia com variação de dose, de 26 semanas, 408 pacientes com diabetes tipo II foram randomizados para receber 7,5 mg, 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona ou placebo uma vez ao dia. A terapia com qualquer agente antidiabético anterior foi interrompida 8 semanas antes do período duplo-cego. O tratamento com 15 mg, 30 mg e 45 mg de pioglitazona produziu melhorias estatisticamente significativas na HbA1c e na glicemia em jejum no desfecho "endpoint" em comparação com placebo (ver Figura 1, Tabela 1).
Figura 1 mostra o decurso de tempo para alterações na HbA1c neste estudo de 26 semanas.

Figura 1: Alteração média do valor basal para HbA1c em um estudo de variação de dose placebo-controlado de 26 semanas (valores observados) – Estudo PNFP-001

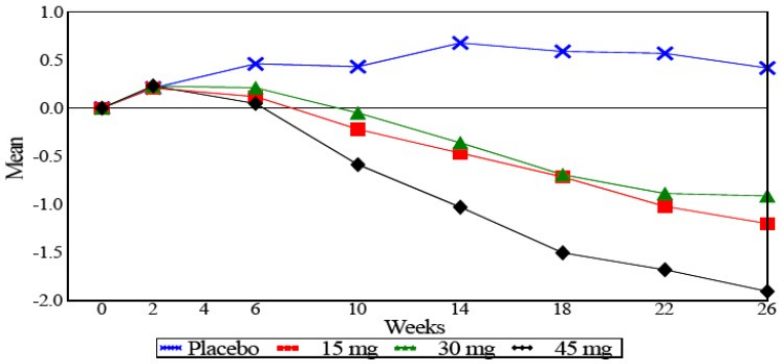

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos em 26 semanas de estudo de monoterapia placebo-controlado com variação de dose (Estudo PNFP-001)				
	Placebo	**Pioglitazona 15 mg/dia**	**Pioglitazona 30mg/dia**	**Pioglitazona 45mg/dia**
População total				
HbA1C (%)	N = 79	N = 79	N = 85	N = 76
Basal (média)	10,4	10,2	10,2	10,3
Mudança do basal (média ajustada*)	0,7	-0,3	-0,3	-0,9
Diferença do placebo (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-1,0† (-1,6, -0,4)	-1,0† (-1,6, -0,4)	-1,6† (-2,2, -1,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 79	N = 79	N = 84	N = 77
Basal (média)	268	267	269	276
Mudança do basal (média ajustada*)	9	-30	-32	-56
Diferença do placebo (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-39† (-63, -16)	-41† (-64, -18)	-65† (-89, -42)

*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
†p ≤ 0,05 vs. placebo

Estudo de titulação de dose (Estudo PNFP-012)
Em um estudo de monoterapia controlado por placebo, por 24 semanas, 260 pacientes com

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

diabetes tipo II foram randomizados para um dos dois grupos de tratamento com titulação forçada de pioglitazona ou um grupo de titulação simulada com placebo. O tratamento com qualquer agente antidiabético anterior foi interrompido 6 semanas antes do período do duplo-cego. Em um dos grupos de tratamento com pioglitazona, os pacientes receberam uma dose inicial de 7,5 mg uma vez por dia. Após quatro semanas, a dose foi aumentada para 15 mg uma vez por dia e, após mais quatro semanas, a dose foi aumentada para 30 mg uma vez por dia durante o resto do ensaio (16 semanas). No segundo grupo de tratamento com pioglitazona, os pacientes receberam uma dose inicial de 15 mg uma vez por dia e foram titulados a 30 mg uma vez por dia e 45 mg uma vez por dia de uma forma semelhante.
O tratamento com pioglitazona, como descrito, produziu melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e FPG no desfecho "endpoint", em comparação com placebo (ver Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros glicêmicos em 24 semanas de estudo de monoterapia placebo-controlado com titulação de dose (Estudo PNFP-012)

	Placebo	**Pioglitazona 30 mg/dia****	**Pioglitazona 45 mg/dia****
População total			
HbA1C (%)	N = 83	N = 85	N = 85
Basal (média)	10,8	10,3	10,8
Mudança do basal (média ajustada*)	0,9	-0,6	-0,6
Diferença do placebo (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-1,5† (-2,0, -1,0)	-1,5† (-2,0, -1,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 78	N = 82	N = 85
Basal (média)	279	268	281
Mudança do basal (média ajustada*)	18	-44	-50
Diferença do placebo (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-62† (-82, -0,41)	-68† (-88, -0,48)

*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
**Dose final em titulação forçada
†$p \leq 0,05$ vs. placebo

Estudo de monoterapia de 16 semanas (Estudo PNFP-026)
Num estudo de monoterapia de 16 semanas, 197 pacientes com diabetes tipo II foram randomizados para o tratamento com 30 mg de pioglitazona ou placebo uma vez ao dia. O tratamento com qualquer agente antidiabético anterior foi interrompido 6 semanas antes do período do duplo-cego. O tratamento com 30 mg de pioglitazona produziu melhorias estatisticamente significativas na HbA1c e FPG no desfecho "endpoint", em comparação com placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros glicêmicos em 16 semanas de estudo de monoterapia placebo-controlado (Estudo PNFP-012)

	Placebo	**Pioglitazona 30 mg/dia**
População total		
HbA1C (%)	N = 93	N = 100

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Basal (média)	10,3	10,5
Mudança do basal (média ajustada*)	0,8	-0,6
Diferença do placebo (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-1,4† (-1,8, -0,9)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 91	N = 99
Basal (média)	270	273
Mudança do basal (média ajustava*)	8	-50
Diferença do placebo (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-58† (-77, -38)

*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
†p ≤ 0,05 vs. placebo

Terapia Combinada
Três estudos clínicos de 16 semanas, duplo-cegos randomizados, placebo-controlados foram realizados para avaliar os efeitos da pioglitazona (15 mg e/ou 30 mg) sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo II que estavam sob controle inadequado (HbA1c ≥ 8%), apesar da terapia vigente com uma sulfonilureia, metformina ou insulina. Além disso, três estudos clínicos de 24 semanas duplo-cegos randomizados, foram realizados para avaliar os efeitos da pioglitazona 30 mg versus pioglitazona 45 mg sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo II que estavam sob controle inadequado (HbA1 ≥ 8%), apesar da terapia vigente com uma sulfonilureia, metformina ou insulina. O tratamento anterior do diabetes pode ter sido monoterapia ou terapia combinada.

Estudos de associação a sulfonilureias
Dois estudos clínicos foram conduzidos com pioglitazona em combinação com uma sulfonilureia. Em ambos os estudos, foram incluídos pacientes com diabetes tipo II em qualquer dose de uma sulfonilureia, quer isoladamente ou em combinação com outro agente antidiabético. Todos os outros agentes antidiabéticos foram retirados pelo menos três semanas antes do início do tratamento do estudo.

Estudo de 16 semanas com associação a sulfonilureia (Estudo PNFP-010)
No primeiro estudo, 560 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber 15 mg ou 30 mg de pioglitazona ou placebo, uma vez ao dia, durante 16 semanas, em adição ao seu regime atual de sulfonilureia. O tratamento com pioglitazona em associação à sulfonilureia produziu melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e FPG no desfecho "endpoint" em comparação com placebo em associação a sulfonilureias (Tabela 4).

Tabela 4: Parâmetros glicêmicos em 16 semanas de estudo placebo-controlado, associada à sulfonilureia (Estudo PNFP-010)

	Placebo + Sulfonilureia	**Pioglitazona 15 mg + sulfonilureia**	**Pioglitazona 30 mg + sulfonilureia**
População total			
HbA1C (%)	N = 181	N = 176	N = 182
Basal (média)	9,9	10,0	9,9
Mudança do basal (média ajustada*)	0,1	-0,8	-1,2

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Diferença do placebo + sulfonilureia (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-0,9† (-1,2, -0,6)	-1,3† (-1,6, -1,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 182	N = 179	N = 186
Basal (média)	236	247	239
Mudança do basal (média ajustava*)	6	-34	-52
Diferença do placebo + sulfonilureia (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-39† (-52, -27)	-58† (-70, -46)

*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
†p ≤ 0,05 vs. placebo + sulfonilureia

Estudo de 24 semanas com associação à sulfonilureia (Estudo PNFP-341)
No segundo estudo, 702 pacientes foram randomizados para receber 30 mg ou 45 mg de pioglitazona uma vez por dia, durante 24 semanas, além de seu regime vigente de sulfonilureia. A redução média de HbA1c em relação ao valor basal na 24ª semana foi de 1,6% para a dose de 30 mg e 1,7% para a dose de 45 mg (ver Tabela 5). A redução média de FPG em relação ao valor basal na 24ª semana foi de 52 mg/dL para o 30 mg de dose e 56 mg/dL para a dose de 45 mg.
O efeito terapêutico de pioglitazona em combinação com a sulfonilureia foi observado em pacientes, independentemente da dose de sulfonilureia.

Tabela 5: Parâmetros glicêmicos em 24 semanas de estudo placebo-controlado, associada à sulfonilureia (Estudo PNFP-341)

	Pioglitazona 30 mg + sulfonilureia	**Pioglitazona 45 mg + sulfonilureia**
População total		
HbA1C (%)	N = 340	N = 332
Basal (média)	9,8	9,9
Mudança do basal (média ajustada*)	-1,6	-1,7
Diferença de pioglitazona 30 mg + sulfonilureia (média ajustada*) 95% IC		-0,1 (-0,4, 0,1)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 338	N = 329
Basal (média)	214	217
Mudança do basal (média ajustada*)	-52	-56
Diferença de pioglitazona 30 mg + sulfonilureia (média ajustada*) 95% IC		-5 (-12, 3)

95% IC = Intervalo de confiança 95%
*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento

Estudos de associação à metformina
Dois estudos clínicos foram conduzidos com pioglitazona em combinação com metformina. Ambos os ensaios incluíram pacientes com diabetes tipo II em qualquer dose de metformina, quer isoladamente ou em combinação com outro agente antidiabético. Todos os outros agentes antidiabéticos foram retirados pelo menos três semanas antes do início do tratamento do estudo.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Estudo de 16 semanas com associação à metformina (Estudo PNFP-027)
No primeiro estudo, 328 pacientes foram randomizados para receber 30 mg de pioglitazona ou placebo uma vez ao dia, durante 16 semanas, além do regime de metformina. O tratamento com pioglitazona em associação à metformina produziu melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e FPG no desfecho "endpoint" em comparação ao tratamento com placebo associado à metformina (ver Tabela 6).

Tabela 6: Parâmetros glicêmicos em 16 semanas de estudo placebo-controlado associada à metformina (Estudo PNFP-027)

	Placebo + metformina	**Pioglitazona 30 mg + metformina**
População total		
HbA1C (%)	N = 153	N = 161
Basal (média)	9,8	9,9
Mudança do basal (média ajustada*)	0,2	-0,6
Diferença do placebo + metformina (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-0,8† (-1,2, -0,5)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 157	N = 165
Basal (média)	260	254
Mudança do basal (média ajustada*)	-5	-43
Diferença do placebo + metformina (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-38† (-49, -26)

*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
†p ≤ 0,05 vs. placebo + metformina

Estudo de 24 semanas com associação à metformina (Estudo PNFP-342)
No segundo estudo, 827 pacientes foram randomizados para receber 30 mg ou 45 mg de pioglitazona uma vez por dia, durante 24 semanas, além do regime de metformina. A redução média de HbA1c em relação ao valor basal na 24ª semana foi de 0,8% para a dose de 30 mg e 1,0% para a dose de 45 mg (ver Tabela 7). A redução média de FPG em relação ao valor basal na 24ª semana foi de 38 mg/dL para a dose de 30 mg e 51 mg/dL para a dose de 45 mg.

Tabela 7: Parâmetros glicêmicos em 24 semanas de estudo placebo-controlado, associada à metformina (Estudo PNFP-342)

	Pioglitazona 30 mg + metformina	**Pioglitazona 45 mg + metformina**
População total		
HbA1C (%)	N = 400	N = 398
Basal (média)	9,9	9,8
Mudança do basal (média ajustada*)	-0,8	-1,0
Diferença de pioglitazona 30 mg + metformina (média ajustada*) 95% IC		-0,2 (-0,5, 0,1)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 398	N = 399

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Basal (média)	233	232
Mudança do basal (média ajustada*)	-38	-51
Diferença de pioglitazona 30 mg + metformina (média ajustada*) 95% IC		-12† (-21, -4)

95% IC = Intervalo de confiança 95%
*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
† $p \leq 0,05$ vs. pioglitazona 30 mg um comprimido, diariamente + metformina

O efeito terapêutico de pioglitazona em combinação com a metformina foi observada em pacientes, independentemente da dose de metformina.

Estudos de associação à insulina
Dois estudos clínicos foram conduzidos com este produto, em combinação com a insulina. Em ambos os ensaios, foram incluídos pacientes com diabetes tipo II em tratamento com insulina, quer isoladamente ou em combinação com outro agente antidiabético. Todos os outros agentes antidiabéticos foram retirados antes do início do tratamento de estudo.

Estudo de associação à insulina (Estudo PNFP-014)
No primeiro estudo, 566 pacientes foram randomizados para receber 15 mg ou 30 mg de pioglitazona ou placebo uma vez ao dia, durante 16 semanas, além do regime de insulina. O tratamento com pioglitazona em associação à insulina produziu melhorias estatisticamente significativas na HbA1c e FPG no desfecho "endpoint" em comparação com placebo em associação à insulina (ver Tabela 8). A dose diária de insulina média no início do estudo, em cada grupo de tratamento foi de aproximadamente 70 unidades. A maioria dos pacientes (75% do total, 86% dos tratados com placebo, 77% tratados com pioglitazona 15 mg, e 61% tratados com pioglitazona 30 mg) não teve alteração em sua dose diária de insulina desde o valor basal até a última visita do estudo. A alteração média do valor basal na dose diária de insulina (incluindo pacientes sem modificações da dose de insulina) foi de -3 unidades nos pacientes tratados com pioglitazona 15 mg, -8 unidades nos pacientes tratados com pioglitazona 30 mg, e -1 unidade em pacientes tratados com placebo.

Tabela 8: Parâmetros glicêmicos em 16 semanas de estudo placebo-controlado, associada à insulina (Estudo PNFP-014)

	Placebo + insulina	**Pioglitazona 15 mg + insulina**	**Pioglitazona 30 mg + insulina**
População total			
HbA1C (%)	N = 177	N = 177	N = 185
Basal (média)	9,8	9,8	9,8
Mudança do basal (média ajustada*)	-0,3	-1,0	-1,3
Diferença do placebo + insulina (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-0,7† (-1,0, -0,5)	-1,0† (-1,3, -0,7)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 179	N = 183	N = 184
Basal (média)	221	222	229
Mudança do basal (média ajustava*)	1	-35	-48

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Diferença do placebo + insulina (média ajustada*) Intervalo de Confiança 95%		-35† (-51, -19)	-49† (-65, -33)

*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento.
† p ≤ 0,05 vs. placebo + insulina

Estudo de 24 semanas com associação à insulina (Estudo PNFP-343)
No segundo estudo, 690 pacientes que recebem uma média de 60 unidades de insulina por dia foram randomizados para receber 30 mg ou 45 mg de pioglitazona uma vez por dia, durante 24 semanas, além do regime atual de insulina. A redução média de HbA1c em relação ao valor basal na 24ª semana foi de 1,2% para a dose de 30 mg e 1,5% para a dose de 45 mg. A redução média de FPG em relação ao valor basal na 24ª semana foi de 32 mg / dL para a dose de 30 mg e de 46 mg / dL para a dose de 45 mg (ver Tabela 9). A maioria dos pacientes (55% do total, 58% tratados com pioglitazona 30 mg, e 52% tratados com pioglitazona 45 mg) não teve alteração em sua dose diária de insulina a partir do valor basal até a última visita do estudo. A alteração média do valor basal na dose diária de insulina (incluindo pacientes sem modificações da dose de insulina) foi de -5 unidades nos pacientes tratados com pioglitazona 30 mg e -8 unidades nos pacientes tratados com pioglitazona 45 mg.

Tabela 9: Parâmetros glicêmicos em 24 semanas de estudo placebo-controlado, associada à insulina (Estudo PNFP-343)

	Pioglitazona 30 mg + insulina	**Pioglitazona 45 mg + insulina**
População total		
HbA1C (%)	N = 328	N = 328
Basal (média)	9,9	9,7
Mudança do basal (média ajustada*)	-1,2	-1,5
Diferença de pioglitazona 30 mg + insulina (média ajustada*) 95% IC		-0,3† (-0,5, -0,1)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 325	N = 327
Basal (média)	202	199
Mudança do basal (média ajustada*)	-32	-46
Diferença de pioglitazona 30 mg + insulina (média ajustada*) 95% IC		-14† (-25, -3)

95% IC = Intervalo de confiança 95%
*Ajustado pela linha basal, centro-agrupado, e centro-agrupado por interação do tratamento
† p ≤ 0,05 vs. pioglitazona 30 mg um comprimido, diariamente + insulina

O efeito terapêutico de pioglitazona em combinação com insulina foi observado nos pacientes, independentemente da dose de insulina.
Em vários ensaios clínicos, incluindo ensaios comparativos duplo-cego, em pacientes com diabetes mellitus tipo II dando 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona uma vez por dia, a taxa de melhoria ("melhora moderada" ou avaliações melhores) em 821 pacientes, que foram incluídos na análise da classificação global de melhoria na glicose no sangue, foi de 50,8% (417/821 pacientes).
Nos estudos de administração a longo prazo (28-48 semanas ou mais), foi alcançado um controle estável da glicose no sangue, com a redução da glicemia de jejum e HbA1c sendo mantida, sem diminuição do efeito terapêutico.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Os resultados de ensaios comparativos duplo-cegos em pacientes com efeitos terapêuticos satisfatórios são os seguintes:

Diabetes mellitus tipo II tratados com somente dieta e/ou terapia exercício: Como resultado do tratamento com dose de 30 mg de pioglitazona uma vez por dia durante 12 semanas, HbA1c diminuiu 1,08 ± 1,47% (média ± DP de 63 pacientes).
Diabetes mellitus tipo II tratados com sulfonilureias, além de dieta e/ou terapia de exercício: Como resultado do tratamento com dose de 30 mg de pioglitazona uma vez por dia durante 12 semanas, HbA1c diminuiu 1,24 ± 1,33% (média ± DP de 56 pacientes).
Diabetes mellitus do tipo II tratados com inibidores de a-glicosidase, além de dieta e/ou terapia de exercício: Como resultado do tratamento com dose de 30 mg de pioglitazona, uma vez por dia, durante 16 semanas, HbA1c diminuiu de 0,91 ± 0,89% (média ± DP de 55 pacientes).
Diabetes mellitus do tipo II tratados com biguanidas, além de dieta e/ou terapia de exercício: Como resultado do tratamento com dose de 15 mg de pioglitazona, uma vez por dia durante 12 semanas, seguidas por 30 mg de pioglitazona, uma vez por dia, durante 16 semanas, HbA1c diminuiu 0,67 ± 0,80% (média f DP de 83 pacientes).
Diabetes mellitus tipo 2 tratados com preparações de insulina, além de tratamento dietético e / ou terapia de exercício: Como resultado do tratamento com dose de 30 mg de pioglitazona uma vez por dia, durante 16 semanas, HbA1c diminuiu 1,22 ± 1,11% (média de f DP de 45 pacientes).

Em um estudo controlado por placebo, os pacientes com controle glicêmico inadequado, apesar de um período de três meses para otimização de insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os pacientes que receberam pioglitazona tiveram uma redução média na HbA1c de 0,45% em comparação com os que continuaram a tomar somente insulina e uma redução da dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função das células beta, bem como aumentar a sensibilidade à insulina. Estudos clínicos de dois anos têm demonstrado a manutenção deste efeito.
Em ensaios clínicos de um ano, a pioglitazona promoveu uma redução consistente e estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina em relação ao valor basal.
O efeito da pioglitazona (monoterapia 45 mg vs. placebo) foi avaliado em um pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo II. A pioglitazona foi associada a ganho de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto houve um aumento da massa de gordura extra-abdominal. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhora na sensibilidade à insulina. Na maioria dos estudos clínicos, foram observados redução dos triglicérides plasmáticos totais e ácidos graxos livres, e aumento dos níveis de HDL-colesterol quando comparados com placebo, com um pequeno, mas não clinicamente significativo, aumentos nos níveis de LDL-colesterol.
Em estudos clínicos com duração de até dois anos, a pioglitazona reduziu os triglicérides plasmáticos totais e de ácidos graxos livres, e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida.
A pioglitazona não provocou elevações estatisticamente significativas nos níveis do LDL-colesterol, comparativamente ao placebo, enquanto foram observadas reduções com metformina e gliclazida. Em um estudo de 20 semanas, assim como a redução dos triglicérides em jejum, a pioglitazona reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através de um efeito sobre os triglicérides absorvidos e hepáticos sintetizados. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram estatisticamente significativamente diferentes da glibenclamida.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com ACTOS® em todos os subgrupos da população pediátrica com

diabetes mellitus tipo II.

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

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: tiazolidinodionas Código ATC: A10BG03

Mecanismo de ação

A pioglitazona é uma tiazolidinodiona, que depende da presença de insulina para o seu mecanismo de ação.

A pioglitazona diminui a resistência à insulina na periferia e no fígado, resultando em um aumento da eliminação de glicose insulina-dependente e na diminuição da produção de glicose hepática. A pioglitazona não é um secretagogo de insulina.

A pioglitazona é um agonista do receptor γ de peroxissomo proliferador-ativado (PPARγ). Receptores PPAR são encontrados em tecidos importantes para a ação da insulina, como tecido adiposo, músculo esquelético e fígado. A ativação de receptores nucleares de PPARy modulam a transcrição de um número de genes responsivos à insulina envolvidos no controle da glicose e do metabolismo lipídico.

Em modelos de diabetes em animais, a pioglitazona reduz a hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia característica de estados de resistência à insulina, tais como diabetes tipo II. As alterações metabólicas produzidas pela pioglitazona resultaram no aumento da capacidade de resposta dos tecidos insulina-dependentes e são observados em diversos modelos animais de resistência à insulina.

Uma vez que a pioglitazona aumenta os efeitos da insulina circulante (por redução da resistência à insulina), ela não diminui a glicose no sangue em modelos animais que não possuem a insulina endógena.

Segurança cardiovascular

Em um estudo clínico de pioglitazona e insulina, placebo-controlado, duplo-cego com 566 pacientes, dois pacientes que receberam pioglitazona 15mg e insulina (1,1%) e dois pacientes que receberam pioglitazona 30mg mais insulina (1,1%) desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em comparação com nenhum dos pacientes que receberam somente insulina. Em outro estudo dose-controlada de pioglitazona coadministrado com insulina, 0,3% (1/345) dos pacientes tratados com 30mg e 0,9% (3/345) dos pacientes tratados com 45mg reportaram ICC como um evento adverso grave. Nestes estudos, não foi identificado nenhum fator específico que poderia prever um risco aumentado de ICC em terapia combinada com insulina.

Um estudo de segurança pós-comercialização comparou a pioglitazona (n = 262) e a glibenclamida (n = 256) em pacientes diabéticos não controlados com insuficiência cardíaca NYHA classe II e III e fração de ejeção menor que 40%.

Internação hospitalar noturna devido a ICC foi relatada em 9,9% dos pacientes tratados com pioglitazona em comparação com 4,7% dos pacientes tratados com glibenclamida. Não houve diferença na mortalidade cardiovascular entre os grupos de tratamento. No estudo PROactive (estudo clínico prospectivo de pioglitazona em eventos macrovasculares), 5.238 pacientes com diabetes mellitus tipo II e uma história prévia de doença macrovascular foram tratados com pioglitazona (n = 2.605), titulação forçada até 45 mg ao dia, ou placebo (n = 2,633), além do atendimento padrão. Quase todos os indivíduos (95%) estavam recebendo medicamentos cardiovasculares (beta-bloqueadores, inibidores da ECA, BRAs, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos). Os pacientes tinham uma idade média de

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

61,8 anos, duração média do diabetes de 9,5 anos e HbA1c média de 8,1%. A duração média de acompanhamento foi de 34,5 meses. A primeira variável de eficácia foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer evento no desfecho cardiovascular composto que inclui mortalidade por todas as causas, infarto miocardial não-fatal (IM), incluindo IM silencioso, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, intervenção cardíaca, incluindo cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção percutânea, amputação da perna acima do tornozelo, e revascularização da perna.
Um total de 514 (19,7%) dos pacientes tratados com pioglitazona e 572 (21,7%) dos pacientes tratados com placebo apresentaram pelo menos um evento do desfecho primário composto (hazard ratio 0,90; Intervalo de confiança 95%: 0,80, 1,02, p = 0,10). Embora não haja diferença estatisticamente significativa entre a pioglitazona e o placebo para a incidência de um primeiro evento dentro deste composto em 3 anos, não houve aumento na mortalidade nem no número total de eventos macrovasculares com pioglitazona (ver Tabela 10 abaixo). A porcentagem de pacientes que tiveram um caso de insuficiência cardíaca grave foi maior entre os pacientes tratados com pioglitazona (5,7% , n = 149) do que para os pacientes tratados com placebo (4,1% , n = 108) . A incidência de morte na sequência de um relato de insuficiência cardíaca grave foi de 1,5% (n = 40) em pacientes tratados com pioglitazona e 1,4% (n = 37) em pacientes tratados com placebo. Em pacientes tratados com um regime contendo insulina no início do estudo, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi de 6,3% (n = 54/864) com pioglitazona e 5,2% (n = 47/896) com placebo. Para aqueles tratados com um regime contendo sulfonilureia no início do estudo, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi de 5,8% (n = 94 /1,624) com pioglitazona e 4,4% (n = 71 /1,626) com placebo.

Tabela 10: PROactive: Número de Eventos Primários e Eventos Totais para cada um dos componentes do desfecho cardiovascular composto

Eventos	Placebo		Pioglitazona	
Cardiovasculares	N = 2633		N = 2605	
	Eventos primários n (%)	Eventos totais n	Eventos primários n (%)	Eventos totais n
Qualquer Evento	572 (21,7)	900	514 (19,7)	803
Mortalidade de todas as causas	122 (4,6)	186	110 (4,2)	177
Infarto miocardial não-fatal (IM)	118 (4,5)	157	105 (4,0)	131
Derrame	96 (3,6)	119	76 (2,9)	92
Síndrome coronariana aguda	63 (2,4)	78	42 (1,6)	65
Intervenção cardíaca	101 (3,8)	240	101 (3,9)	195
Amputação extensiva da perna	15 (0,6)	28	9 (0,3)	28
Revascularização da perna	57 (2,2)	92	71 (2,7)	115

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; IP = intervenção percutânea

Farmacodinâmica
Os estudos clínicos demonstram que a pioglitazona melhora a sensibilidade à insulina em pacientes resistentes à insulina.
A pioglitazona melhora a capacidade de resposta celular à insulina, aumenta a eliminação de glicose dependente de insulina, e aumenta a sensibilidade hepática à insulina. Em pacientes com diabetes tipo II, a redução na resistência à insulina produzida pela pioglitazona resultou

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

em concentrações reduzidas de glicose no plasma, concentrações mais baixas de insulina no plasma e valores mais baixos de HbA1c. Em estudos clínicos controlados, a pioglitazona teve um efeito aditivo sobre o controle glicêmico, quando usado em combinação com sulfonilureia, metformina ou insulina.
Pacientes com anormalidades lipídicas foram incluídos em estudos clínicos com pioglitazona. Em geral, os pacientes tratados com pioglitazona tiveram reduções médias no triglicérides sérico, aumentos médios no HDL colesterol, e sem alterações médias consistentes em LDL e colesterol total. Não há nenhuma evidência conclusiva de benefício macrovascular com pioglitazona ou com qualquer outro medicamento antidiabético.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção: após administração oral de pioglitazona o pico de concentração foi observado dentro de 2 horas. Alimentação retarda ligeiramente o tempo do pico da concentração sérica (T_{max}) para 3 a 4 horas, mas não altera a extensão da absorção (ASC) (Estudo PNFP-036). A biodisponibilidade absoluta de pioglitazona é maior que 80% (Estudo EC-241).
Após a administração de pioglitazona uma vez ao dia, as concentrações séricas no estado de equilíbrio de ambos pioglitazona e seus principais metabólitos ativos, M-III (derivado ceto de pioglitazona) e M-IV (derivado de hidroxila de pioglitazona), são alcançados dentro de 7 dias. No estado de equilíbrio, M-III e M-IV atingiram concentrações séricas iguais ou maiores do que a de pioglitazona. No estado de equilíbrio, nos voluntários sadios e nos pacientes com diabetes tipo II, a pioglitazona compreende cerca de 30% a 50% do pico total de concentração sérica (pioglitazona mais metabólitos ativos) e 20% a 25% de ASC total. No estado de equilíbrio, a pioglitazona e seus metabolitos não parece acumular (Estudo CPH-002).
A concentração sérica máxima ($C_{máx}$), ASC e concentrações séricas mínimas (C_{min}) de pioglitazona e M-III e M-IV aumentaram proporcionalmente com doses administradas de 15 mg e 30 mg por dia.

Distribuição: o volume aparente de distribuição médio da pioglitazona após administração de uma única dose é de aproximadamente 0,25 a 0,63 L/kg de peso corpóreo. A pioglitazona e todos os metabólitos ativos se ligam extensamente às proteínas do soro humano (>99%), principalmente à albumina sérica. A pioglitazona também se liga a outras proteínas séricas, mas com menor afinidade. Os metabólitos M-III e M-IV também se ligam extensamente à albumina sérica (>98%) (Estudos A-35-00384, A-35-00385, A-35-00802 e A-35-01202).

Metabolismo: a pioglitazona é extensamente metabolizada por hidroxilação e oxidação. Os metabólitos também se convertem parcialmente em glicuronídeos ou conjugados sulfatados. Dados *in vitro* demonstram que as múltiplas isoformas CYP estão envolvidas no metabolismo de pioglitazona. As isoformas do citocromo P450 envolvidas são CYP2C8 e, em menor grau, CYP3A4 com contribuições adicionais de uma variedade de outras isoformas incluindo a principal extra-hepática CYP1A1.Três dos seis metabólitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando em atividade, considerando as concentrações e a ligação a proteínas, a pioglitazona e o metabólito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base, a contribuição de M-IV para eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto que a contribuição relativa de M-II é mínima.
Estudos *in vivo* de pioglitazona em combinação com genfibrozila, um forte inibidor de CYP2C8 mostrou que a pioglitazona é substrato da CYP2C8. Estudos *in vivo* não demonstraram evidências que a pioglitazona inibe qualquer subtipo do citocromo P450. Não há indução das principais enzimas indutíveis CYP1A, CYP2C8/09 e CYP3A4 no ser humano. As razões de cortisol/6β-hidrocortisol urinários medidas em pacientes tratados com este produto mostraram que a pioglitazona não é um forte indutor da enzima CYP3A4.
Estudos de interação mostraram que a pioglitazona não possui efeito relevante na farmacocinética nem na farmacodinâmica de digoxina, varfarina, femprocumona e metformina. Foi relatado que a administração concomitante de pioglitazona com genfibrozila (um inibidor de CYP2C8) ou com rifampicina (um indutor de CYP2C8) aumenta ou reduz,

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

respectivamente, a concentração plasmática de pioglitazona.

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 de seus metabólitos (M-III e M-IV) 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.
Após administração oral de pioglitazona radiomarcada no ser humano, a taxa de recuperação foi principalmente nas fezes (55%) e um quantidade menor na urina (45%). A meia-vida de eliminação plasmática média da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o total de metabólitos ativos, 16 a 23 horas.

Populações especiais
Insuficiência renal*:* A meia-vida de eliminação sérica da pioglitazona, M-III e M-IV permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 50 mL/min) a grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) quando comparados com indivíduos com pacientes renais normais. Portanto, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal (Estudo EC-230).

Insuficiência hepática: Comparado com controles saudáveis, pacientes com função hepática insuficiente (Grau Child-Turcotte-Pugh B/C) apresentam aproximadamente 45% de redução de pico de concentração média de pioglitazona e pioglitazona total (pioglitazona, M-III e M-IV), mas não há alterações nos valores médios de ASC. Dessa forma, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.
Há relatos pós-comercialização de insuficiência hepática com pioglitazona e ensaios clínicos têm geralmente excluídos pacientes com níveis séricos de TGP maior que 2,5 vezes o limite superior do intervalo de referência. Utilizar este produto com cautela em pacientes com doença hepática (Estudo PNFP-007).

Pacientes geriátricos: Em pacientes idosos saudáveis, os picos de concentrações séricas de pioglitazona não são significativamente diferentes, mas os valores da ASC são aproximadamente 21% maior aos obtidos em indivíduos mais jovens. Os valores de meia-vida média terminal de pioglitazona também foram mais longos em indivíduos idosos (cerca de 10 horas), em comparação com indivíduos mais jovens (cerca de 7 horas). Estas mudanças não foram de uma magnitude que possa ser considerada clinicamente relevante (Estudo PNFP-025).

Pacientes pediátricos: A segurança e eficácia de pioglitazona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Este produto não é recomendado para uso em pacientes pediátricos.

Gênero: Os valores médios de $C_{máx}$ e ASC da pioglitazona foram elevados de 20% a 60% nas mulheres em relação aos homens (Estudo PNFP-025). Em ensaios clínicos controlados, reduções de HbA1c em relação aos valores basais foram geralmente maior para as mulheres do que para os homens (diferença média na HbA1c de 0,5%). Porque o tratamento deve ser individualizado para cada paciente para atingir o controle glicêmico, não é recomendado qualquer ajuste da dose com base somente no gênero do paciente.

Etnia: Dados farmacocinéticos entre vários grupos étnicos não estão disponíveis.

Interações entre fármacos

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Tabela 11: Efeitos da coadministração de pioglitazona na exposição sistêmica a outros fármacos

	Fármaco coadministrado				
Dose de pioglitazona (mg)*	Nome e regime de dose	Alteração na ASC†		Alteração no $C_{máx}$†	
45mg (N = 12) Estudo EC-221	**Varfarina‡**				
	Dose diária, seguida de dose de manutenção baseada nos valores de TP e INR Valores Quick = 35 ± 5%	R-varfarina	↓3%	R-varfarina	↓2%
		S-varfarina	↓1%	S-varfarina	↑1%
45 mg (N = 12) Estudo EC-222	**Digoxina**				
	0,200mg duas vezes ao dia (dose de carga), seguida de 0,250mg diariamente (dose de manutenção, 7 dias)	↓15%		↓17%	
45mg diariamente por 21 dias (N = 35) Estudo OPI-513	**Contraceptivo oral**				
	[Etinilestradiol (EE) 0,035mg somado a Noretindrona (NE) 1mg] por 21 dias	EE	↓11%	EE	↓13%
		NE	↓3%	NE	↓7%
45 mg (N = 23) Estudos PNFP-037	**Fexofenadina**				
	60mg duas vezes ao dia, por 7 dias	↓30%		↑37%	
45 mg (N = 14)	**Glipizida**				
	5mg diariamente por 7 dias	↓3%		↓8%	
45 mg diariamente por 8 dias (N = 16) Estudo EC-223	**Metformina**				
	1000 mg dose única no Dia 8	↓3%		↓5%	
45 mg (N = 21) Estudo PNFP-345	**Midazolam**				
	7,5mg dose única no Dia 15	↓26%		↓26%	
45 mg (N = 24) Estudo PNFP-038	**Ranitidina**				
	150 mg duas vezes ao dia por 7 dias	↑1%		↓1%	
45 mg diariamente por 4 dias (N = 24) Estudo PNFP-040	**Nifedipina liberação modificada**				
	30 mg diariamente por 4 dias	↓13%		↓17%	
45 mg (N = 25) Estudo PNFP-039	**Atorvastatina Cálcica**				
	80 mg diariamente por 7 dias	↓14%		↓23%	
45 mg (N = 22) Estudo OPI-510	**Teofilina**				
	400 mg duas vezes por dia por 7 dias	↑2%		↑5%	

*Diariamente por 7 dias salvo disposição ao contrário.
† % de alteração (com ou sem coadministração de fármaco e sem alterações = 0%); símbolos

Abbott
A Promise for Life

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

de ↑ e ↓ indicam o aumento ou redução da exposição, respectivamente.
‡ A pioglitazona não possui efeito clínico significante no tempo de protrombina.

Tabela 12: Efeitos da coadministração de pioglitazona na exposição sistêmica a pioglitazona

Fármaco coadministrado e regime de dose	Pioglitazona		
	Regime de dose (mg)*	Alteração na ASC†	Alteração no $C_{máx}$†
Genfibrozila 600mg duas vezes ao dia por 2 dias (N = 12) Jaakota et al 2005	15 mg dose única	↑3,2 vezes	↑6%
Cetoconazol 200mg duas vezes ao dia por 7 dias (N = 28) Study OPI - 517	45 mg	↑34%	↑14%
Rifampicina 600mg diariamente por 5 dias (N = 10) Jaakota et al 2005	30 mg dose única	↓54%	↓5%
Fexofenadina 60mg duas vezes por dia por 7 dias (N = 23) Study PNFP-037	45 mg	↑1%	0%
Ranitidina 150mg duas vezes por dia por 4 dias (N = 23) Study PNFP-038	45 mg	↓13%	↓16%
Nifedipina liberação modificada 30 mg diariamente por 7 dias (N = 23) Study PNFP-40	45 mg	↑5%	↑4%
Atorvastatina Ca 80mg diariamente por 7 dias (N = 24) Study PNFP-039	45 mg	↓24%	↓31%
Teofilina 400mg duas vezes por dia por 7 dias (N = 22) Study OPI-510	45 mg	↓4%	↓2%

*Diariamente por 7 dias salvo disposição ao contrário.
Razão média (com/sem fármaco coadministrado e sem alteração = 1 vez);
% de alteração (com ou sem coadministração de fármaco e sem alterações = 0%); símbolos de ↑ e ↓ indicam o aumento ou redução da exposição, respectivamente.

A meia-vida de pioglitazona elevou de 8,3h para 22,7h na presença de genfibrozila.

Dados de segurança pré-clínica
Segurança farmacológica: Uma série de estudos de segurança farmacológica foi realizada com pioglitazona à procura de potenciais efeitos adversos sobre os sistemas cardiovascular, respiratório, sistema nervoso central, sistema nervoso autônomo e função gastrointestinal. Não foram observados resultados significativos.

Mutagenicidade, carcinogenicidade: A pioglitazona foi desprovida de potencial genotóxico em uma série completa de ensaios de genotoxicidade in vivo e in vitro. Um aumento na incidência de hiperplasia (em machos e fêmeas) e de tumores (em machos) do epitélio da bexiga foram verificados em ratos tratados com pioglitazona por até 2 anos.
Um estudo posterior mecanístico subsequente de 2 anos em ratos foi conduzido para

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

determinar o efeito da acidificação da urina na redução ou eliminação da formação de cristais urinários, que pode ser a causa subjacente dos tumores observados em ratos do gênero masculino. Embora as alterações proliferativas ainda foram observadas, a incidência de tumores, em animais que receberam uma dieta concebida para acidificar a urina, foi reduzida. Não houve resposta tumorigênica em ratos de ambos os gêneros. Hiperplasia da bexiga urinária não foi observada em cães ou macacos tratados com pioglitazona por até 12 meses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade conhecida a pioglitazona ou a qualquer um dos excipientes de ACTOS® devem evitar a indução de uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave.
O início do tratamento com pioglitazona é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida nas Classes III ou IV do New York Heart Association (NYHA).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estudos clínicos e dados epidemiológicos disponíveis sugerem um pequeno aumento do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em pacientes em tratamento por longos períodos. Portanto, a terapia não deve ser iniciada em pacientes com câncer ativo de bexiga, e deve ser usado com precaução em pacientes com histórico de câncer de bexiga. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seu médico imediatamente se hematúria macroscópica ou outros sintomas, como de urgência miccional, desenvolverem-se durante o tratamento.

Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca: A pioglitazona como outras tiazolidinedionas, podem causar retenção de fluidos, o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser monitorados por seus sinais e sintomas e a descontinuação do tratamento com pioglitazona deve ser considerada se qualquer deterioração do estado cardíaco ocorrer.

A pioglitazona deve ser iniciada com a menor dose aprovada em pacientes com diabetes tipo II e insuficiência cardíaca sistólica (NYHA classes I e II). Se o escalonamento de dose subsequente for necessário, a dose deve ser aumentada gradualmente somente depois de vários meses de tratamento com monitorização cuidadosa de ganho de peso, edema ou exacerbação da ICC.

Câncer de bexiga: 2 grandes estudos de coorte observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, outros dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Como um pequeno risco não pode ser excluído, a terapia não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga ativo e deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de câncer de bexiga.
Um estudo de coorte observacional de 10 anos com ampla prospecção conduzido nos Estados Unidos (EUA) não encontrou aumento significativo do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos expostos a pioglitazona quando comparados com aqueles nunca expostos a pioglitazona (HR = 1.06 [95% IC 0,89 – 1,26]). Adicionalmente, não houve aumento do risco de câncer de bexiga com o aumento cumulativo da dose ou do tempo desde o início da exposição à pioglitazona ou a duração a mesma.
Neste estudo, a análise das taxas de risco de outros medicamentos antidiabéticos, incluindo as TZDs, metformina, sulfonilureias e insulina variou 0,91-1,09, que também não foram estatisticamente significativos.
Outro grande estudo de coorte retrospectivo de 10 anos realizado em quatro países europeus, não encontrou aumento significativo do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos expostos a pioglitazona quando comparados com aqueles nunca expostos a pioglitazona (HR = 0,99 [95% IC 0,75, 1,30]). Adicionalmente, não foi observado aumento do risco com o aumento cumulativo da dose ou da duração da exposição à pioglitazona.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Casos de câncer de bexiga foram reportados mais frequentemente em uma meta-análise de estudos clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 pacientes, 0,15%) do que em grupos de controle (7 casos em 10.212 pacientes, 0,07%) HR-2,64 (IC 95% 1,11 – 6,31, P = 0,029). 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 7 (0,06%) casos relatados com o uso de pioglitazona e 2 casos (0,02%) nos grupos de controle.

Monitoramento da função do fígado: foram recebidos raros relatos pós-comercialização de disfunção hepática. Os pacientes tratados com pioglitazona devem, portanto, submeter-se a monitorização das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e depois periodicamente, baseado na avaliação clínica.
O tratamento com pioglitazona deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas (TGP maior que 2,5 vezes o limite superior da normalidade) ou com qualquer outra evidência de doença hepática. O tratamento existente com pioglitazona deve ser interrompido se os níveis de TGP forem persistentemente 3x mais elevados do que o limite superior da normalidade, e os sintomas sugestivos de disfunção hepática devem fazer com que as enzimas do fígado sejam verificadas. Enquanto se aguardam os resultados dos exames laboratoriais, a decisão se o tratamento com pioglitazona deve continuar deve ser baseada no julgamento clínico; na presença de icterícia, o tratamento deve ser descontinuado.

Ganho de peso: foi observado ganho de peso em estudos clínicos com pioglitazona e em experiência pós-comercialização, então o peso do paciente deve ser monitorado de perto. Como parte do tratamento de diabetes inclui o controle da dieta, os pacientes devem aderir rigorosamente a uma dieta com controle de calorias.

Hematologia: em estudos clínicos controlados e comparativos sobre o tratamento com pioglitazona, houve uma pequena redução na hemoglobina média (redução relativa de 4%) e hematócrito (redução relativa de 4,1%), consistentes com hemodiluição. Alterações semelhantes foram vistas com metformina (reduções relativas de hemoglobina 3 - 4% e hematócrito 3,6 – 4,1%) e em uma extensão menor com sulfonilureia (reduções relativas de hemoglobina 1 - 2% e hematócrito 1 – 3,2%).

Ovulação: como consequência do aumento da ação da insulina, pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; se a paciente deseja engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento deve ser interrompido.

Outros: ACTOS® contém lactose monoidratada e, dessa forma, não deve ser administrada em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de glucose-galactose. ACTOS® exerce seu efeito anti-hiperglicêmico somente na presença de insulina e por isso, não deve ser usado em pacientes com diabetes tipo I ou para o tratamento de cetoacidose diabética.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: A pioglitazona não tem nenhum efeito ou efeito insignificante na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, pacientes que apresentarem distúrbios visuais devem ser cautelosos ao dirigir ou operar máquinas.

Gravidez: ACTOS® não deve ser usado durante a gravidez exceto quando os benefícios percebidos superem os potenciais riscos a mãe e ao feto.
Não existem dados adequados e humanos que demonstrem a segurança de ACTOS®, usado isoladamente ou em combinação com metformina ou glimepirida, durante a gravidez.
Em estudos de reprodução em animais, ratas e coelhas gestantes receberam doses de pioglitazona de aproximadamente 17 (ratas) e 40 (coelhas) vezes a dose máxima recomendada

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

para humanos com base na área de superfície corporal (mg/m^2), não foi observada teratogenicidade. Aumento na embriotoxicidade (aumento de perdas pós-implantação, atraso no desenvolvimento, redução do peso fetal e atraso no parto) ocorreu em ratas que receberam doses orais de aproximadamente 10 ou mais vezes a dose humana máxima recomendada (base mg/m^2). Nenhuma toxicidade funcional ou comportamental foi observada nos filhotes das ratas. Quando ratas grávidas receberam pioglitazona durante o final da gestação e lactação, atraso no desenvolvimento pós-natal, atribuído à diminuição do peso corporal, ocorreu nos filhotes de ratas com doses maternas orais de aproximadamente 2 ou mais vezes a dose máxima humana recomendada (base mg/m^2). Nas coelhas, a embriotoxicidade ocorreu em doses orais de aproximadamente 40 vezes a dose máxima humana recomendada (mg/m2). (Estudos A-35-00478.001, A-35-00479.001).

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

Categoria de risco: C

Lactação: ACTOS® não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação, ou a amamentação deve ser descontinuada se o uso de ACTOS® for considerado essencial.
A pioglitazona está presente no leite de ratas durante o período de lactação que estavam sob tratamento, apesar de não se saber se esta é secretada no leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozila) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona.

Foi relatado que a coadministração de pioglitazona com genfibrozila resulta em um aumento de três vezes na ASC de pioglitazona. Uma vez que a pioglitazona apresenta um potencial para efeitos adversos relacionados com a dose, uma diminuição da dose de pioglitazona pode ser necessária quando genfibrozila for administrado concomitantemente.

Foi relatado que a coadministração de pioglitazona com rifampicina resulta em uma diminuição de 54% na ASC de pioglitazona. Pode ser necessário aumentar a dose de pioglitazona em função da resposta clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

Estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumona ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Estudos em humanos não mostram indução dos principais citocromos induzidos P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Estudos in vitro não demonstraram inibição de qualquer subtipo dos citocromos P450; interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo, contraceptivos orais, ciclosporina, bloqueadores do canal de cálcio e os inibidores de reductase HMGCoA não são esperados.
Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina.

Os pacientes que receberam pioglitazona em combinação com insulina ou outros medicamentos antidiabéticos (particularmente insulinas secretagogos como sulfonilureias) podem correr risco de desenvolverem hipoglicemia. A redução da dose da medicação antidiabética concomitante pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

ambiente (15-30ºC). Proteger da umidade. Os frascos devem ser mantidos bem fechados.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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.

ACTOS® 15mg: comprimidos redondos, convexos, brancos a quase brancos, com a impressão "15" em uma face e "ACTOS" na outra.

ACTOS® 30mg: comprimidos redondos, convexos, brancos a quase brancos, com a impressão "30" em uma face e "ACTOS" na outra.

ACTOS® 45mg: comprimidos redondos, convexos, brancos a quase brancos, com a impressão "45" em uma face e "ACTOS" na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada de ACTOS® é 15mg ou 30mg, e a faixa de dose aprovada é de 15 a 45mg.
ACTOS® deve ser administrado uma vez por dia, por via oral, independentemente da alimentação.

População especial
Pacientes idosos
Deve-se iniciar o tratamento com a menor dose disponível e aumentar a dose gradualmente, particularmente quando o medicamento é usado em combinação com insulina.

Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia de ACTOS® em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Insuficiência renal
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal. Não há informação disponível sobre pacientes em diálise; desta forma, ACTOS® não deve ser utilizado nestes pacientes.

Insuficiência hepática
Deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença hepática ativa ou TGP aumentado.

Insuficiência cardíaca
Em pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva (classes I ou II pela New York Heart Association - NYHA), a dose inicial recomendada é 15mg. Não inicie em pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva (classes III ou IV pela NYHA).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Edema
Aumento de peso corporal
Reduz níveis de hemoglobina e hematócrito
Aumento (ou elevação) da creatina quinase (creatinafosfoquinase) – insuficiência cardíaca
Disfunção hepatocelular*
Edema macular*

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Fratura ósseas em mulheres

***Eventos pós-comercialização**

Cardiovasculares: Em ensaios clínicos controlados com placebo, que excluíram pacientes com insuficiência cardíaca NYHA classes III e IV, a incidência de eventos adversos cardíacos graves relacionados com a expansão de volume não foi aumentada em pacientes tratados com pioglitazona como monoterapia ou em combinação com sulfonilureias ou metformina versus pacientes tratados com placebo. Em estudos de combinação com insulina, um pequeno número de pacientes com doença cardíaca previamente existente desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva quando tratados com pioglitazona em combinação com insulina. Os pacientes com insuficiência cardíaca NYHA classes III e IV não foram estudados nestes ensaios clínicos.
Na experiência pós-comercialização com pioglitazona, os casos de insuficiência cardíaca congestiva têm sido relatados em pacientes com e sem doença cardíaca previamente conhecida.

Edema: Em ensaios clínicos, o edema foi relatado mais frequentemente em pacientes tratados com pioglitazona do que nos pacientes tratados com placebo e parece estar relacionado com a dose. Também foram recebidos relatos pós-comercialização de início ou agravamento do edema.

Ganho de peso: O ganho de peso relacionado com a dose foi observado com a pioglitazona isoladamente e em combinação com outros agentes hipoglicêmicos. O mecanismo de ganho de peso não é claro, mas é considerado ser uma combinação de retenção de líquidos e acúmulo de gordura subcutânea, que é menos metabolicamente ativa do que a gordura intestinal. O ganho de peso nos estudos clínicos foi na faixa de 3 - 5 kg, e diminuiu após os primeiros 6 meses de tratamento.

Ovulação: A terapia com pioglitazona, como outras tiazolidinedionas, pode resultar em ovulação em algumas mulheres pré-menopausadas, anovulatórias. Como resultado, estes pacientes podem apresentar um risco maior de gravidez ao tomar pioglitazona. Assim, a contracepção adequada em mulheres na pré-menopausa é recomendada. A frequência de ocorrência desse efeito não é conhecida, uma vez que não foi investigado em estudos clínicos.

Hematologia: A pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Em estudos clínicos, essas alterações ocorreram principalmente nas primeiras 4 - 12 semanas de tratamento e se manteve relativamente constante a partir daí. Acredita-se estar relacionada com o aumento do volume do plasma e têm sido raramente associada a qualquer causa hematológica significativa clínica.

Efeitos hepáticos: Em estudos clínicos controlados com placebo pré-aprovação, 4 de 1526 (0,26%) dos pacientes tratados com pioglitazona e 2 de 793 (0,25%) pacientes tratados com placebo tinham níveis de TGP 3 vezes maiores que o limite superior da normalidade. As elevações de TGP com pioglitazona foram reversíveis e não foram claramente relacionadas com a administração de pioglitazona.
Foram recebidos relatos pós-comercialização de aumento de 3 ou mais vezes de casos de hepatite e de elevação de enzimas hepáticas acima do limite superior da normalidade. Muito raramente, estes relatos têm envolvido insuficiência hepática com e sem desfecho fatal, apesar da causalidade não ter sido estabelecida.
Recomenda-se que os pacientes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. Para o gerenciamento do tratamento com pioglitazona em relação à função hepática, ver item 5. Advertências e Precauções.

Fraturas ósseas em mulheres: O papel dos agonistas de PPARγ no metabolismo ósseo

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

humano não está claro. Estudos toxicológicos pré-clínicos de pioglitazona não indicam qualquer efeito sobre os ossos em estudos com uma duração de até um ou dois anos em ratos, cães ou macacos - estudos de longo prazo com ratos mostraram efeitos ósseos, mas são de difícil interpretação porque há crescimento de ossos ao longo da vida nestas espécies.
Em estudos clínicos controlados, uma taxa de notificação de fraturas mais elevada foi reportada em mulheres tratadas com pioglitazona (2,6%) em comparação com as mulheres tratadas com outros agentes antidiabéticos ou placebo (1,7%).
Além disso, uma taxa de notificação de fraturas ligeiramente maior foi observada em indivíduos com 65 anos ou mais, e uma incidência maior de fraturas foi observada após a exposição entre 1 a 2 anos à pioglitazona, embora a exposição à pioglitazona por mais de 2 anos não foi claramente associada a um aumento na incidência de fraturas.
Em um estudo randomizado (PROactive) em pacientes com diabetes tipo II (9,5 anos de duração média da diabetes), um aumento na incidência de fraturas ósseas foi observado em pacientes do sexo feminino sob tratamento com pioglitazona. Durante um follow-up médio de 34,5 meses, a incidência de fraturas ósseas nas mulheres foi de 5,1% para a pioglitazona contra 2,5% para o placebo. Esta diferença foi observada após o primeiro ano de tratamento e se manteve durante o decurso do estudo. A maioria das fraturas observadas em pacientes do sexo feminino foram as fraturas não-vertebrais, incluindo o membro inferior e membro superior distal. Não foi observado aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus placebo (2,1%).
O risco de fratura deve ser considerado no tratamento de pacientes, principalmente em pacientes do sexo feminino tratadas com pioglitazona, e deve ser dada atenção à avaliação e manutenção da saúde óssea de acordo com padrões atuais de tratamento.

Edema macular: Relatos pós-comercialização de nova ocorrência ou agravamento de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual com o uso de tiazolidinedionas, incluindo pioglitazona, foram relatados muito raramente. Uma associação direta entre a pioglitazona e o edema macular é desconhecida. Os médicos devem considerar a possibilidade de edema macular se o paciente relatar diminuição da acuidade visual.
A fim de elucidar esta questão, Bartsch et al. (2007, dados não publicados) conduziram um estudo prospectivo de segurança de 19 indivíduos (os olhos de 37 foram examinados, 17 no grupo de tratamento ativo e 20 no grupo placebo), que foram submetidos a um tratamento duplo-cego placebo-controlado com pioglitazona para o diabetes. A dose foi administrada com insulina mais placebo e insulina mais pioglitazona, a qual foi administrada a 30mg por dia durante duas semanas, seguida de 45mg por dia durante 10 semanas. A acuidade visual foi monitorada no início do estudo e após três meses. A visão foi monitorada utilizando tabela ETDRS a 4m e o volume da retina foi avaliado com a tomografia de coerência óptica (Stratus OCT) usando o mapa macular rápido e protocolos de mapa macular. A medida do volume OCT mostrou um aumento nos olhos de 7 e de 11 indivíduos para os grupos ativo e placebo, respectivamente. A diminuição do volume foi medida nos olhos de 9 e 5 indivíduos para os grupos ativo e placebo, respectivamente. Os olhos de um indivíduo no grupo de tratamento não mostrou nenhuma mudança no volume macular. A análise de visão ETDRS não foi alterada nos olhos de 4 e 9 indivíduos para os grupos ativo e placebo, respectivamente. A análise de visão ETDRS se mostrou aumentada nos olhos de 6 indivíduos, em ambos os grupos e diminuiu nos olhos de 7 e 5 indivíduos para os grupos ativo e placebo, respectivamente. Nenhum dos olhos dos indivíduos apresentou aumento de volume macular maior que 10%. Alterações da visão e do volume macular OCT foram correlacionados nos olhos de 11 indivíduos e inversamente correlacionados em olhos de 11 indivíduos, enquanto nos olhos de 12 indivíduos não mostrou nenhuma correlação.

Concluiu-se que o estudo não observou um aumento significativo no volume macular medida com OCT, que as exacerbações induzidas por glitazona em edema macular diabético são eventos raros e idiossincráticos e que um estudo maior foi indicado para determinar sua prevalência.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

As reações adversas relatadas em excesso (> 0,5%) de placebo e como mais do que um caso isolado em pacientes que receberam pioglitazona em estudos duplo-cego estão listadas abaixo de acordo com os termos MedDRA por sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥ 1/1 000, <1/100); raros (≥ 1/10 000, <1/1, 000); muito raros (<1/10, 000); desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e seriedade.

Reação adversa	**Frequência de reações adversas de ACTOS® por regime de tratamento**				
	Monoterapia	**Combinação**			
		Com metformina	**Com sulfonilureia**	**Com metformina e sulfonilureia**	**Com insulina**
Infecções e infestações					
Infecção do trato respiratório superior	frequente	frequente	frequente	frequente	frequente
Bronquite					frequente
Sinusite	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático					
Anemia		frequente			
Doenças do sistema imune					
Hipersensibilidade e reações alérgicas[1]	desconhecido	desconhecido	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição					
Hipoglicemia			pouco frequente	muito frequente	frequente
Aumento de apetite			pouco frequente		
Doenças do sistema nervoso					
Hipoestesia	frequente	frequente	frequente	frequente	frequente
Dor de cabeça		frequente	pouco frequente		
Tontura			frequente		
Insônia	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente
Doenças dos olhos					
Distúrbios visuais[2] Edema macular[3]	frequente desconhecido	frequente desconhecido	pouco frequente desconhecido	desconhecido	desconhecido
Doenças do ouvido e labirinto					
Vertigem			pouco frequente		
Doenças cardíacas					

Abbott
A Promise for Life

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Insuficiência cardíaca[4]					frequente
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)					
Câncer de bexiga	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente	pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
Dispneia					frequente
Doenças gastrointestinais					
Flatulência		pouco frequente	frequente		
Doenças da pele e tecido subcutâneo			pouco frequente		
Sudorese					
Doenças do tecido conjuntivo e musculoesquelético					
Fraturas ósseas[5]	frequente	frequente	frequente	frequente	frequente
Artralgia		frequente		frequente	frequente
Dor nas costas					frequente
Doenças renais e urinárias					
Hematúria		frequente			
Glicosúria			pouco frequente		
Proteinúria			pouco frequente		
Doenças do sistema reprodutivo e das mamas					
Disfunção erétil		frequente			
Doenças gerais e do local de administração					
Edema					muito frequente
Fadiga			pouco frequente		
Investigações					
Ganho de peso[6]	frequente	frequente	frequente	frequente	frequente
Elevação da CPK (creatina-fosfoquinase) sanguínea				frequente	
Elevação da desidrogenase lática			pouco frequente		
Elevação da alanina aminotransferase[7]	desconhecido	desconhecido	desconhecido	desconhecido	desconhecido

[1] Casos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade em pacientes tratados com a pioglitazona foram relatados. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema, e urticária.

[2] Perturbação visual tem sido relatada principalmente no início do tratamento e está relacionada a alterações na glicemia, devido a alteração temporária na turgescência e índice de refração da lente, como é visto com outros tratamentos de hipoglicemia.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

[3] Edema foi relatado em 6-9% dos pacientes tratados com a pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As taxas de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2-5%. Os relatos de edema foram geralmente leves a moderados e usualmente não requiseram a interrupção do tratamento.

[4] Em ensaios clínicos controlados, a incidência de relatos de insuficiência cardíaca com pioglitazona foi o mesmo que nos grupos de tratamento com placebo, metformina e sulfonilureias, mas foi aumentada quando utilizado em terapia combinada com insulina. Em um estudo de evolução de pacientes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando adicionada à terapia que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. A insuficiência cardíaca tem sido raramente relatada com o uso comercial de pioglitazona, mas com maior frequência quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em pacientes com história de insuficiência cardíaca.

[5] Foi realizada uma análise conjunta de reações adversas de fraturas ósseas, de estudos clínicos randomizados, duplo-cego, controlados com comparador, em mais de 8.100 pacientes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 pacientes nos grupos tratados com comparador em até 3,5 anos de duração. A maior taxa de fraturas foi observada em mulheres que tomaram pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não foi observado aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

No estudo PROactive de 3,5 anos, 44/870 (5,1%) dos pacientes do sexo feminino tratadas com pioglitazona apresentaram fraturas em comparação com 23/905 (2,5%) de pacientes do sexo feminino tratadas com comparador. Não foi observado aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus o comparador (2,1%).

[6] Em ensaios controlados com comparador ativo, a média do ganho de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Este valor é semelhante ao observado no grupo de sulfonilureia como comparador ativo. Em ensaios clínicos de terapia combinada de pioglitazona adicionada à metformina resultou em ganho de peso médio ao longo de um ano de 1,5 kg e adicionada à sulfonilureia, de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou em um ganho de peso médio de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia uma perda média de peso de 1,0 kg.

[7] Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações de TGP maior do que três vezes o limite superior da normalidade foi igual ao placebo, mas inferior ao verificado com grupos comparadores de metformina ou sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram na experiência pós-comercialização. Embora em casos muito raros, tenham sido notificados resultados fatais, nenhuma relação causal foi estabelecida.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e 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

A dose máxima reportada ocorreu em um estudo clínico controlado, onde 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. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é dada em combinação com sulfonilureias ou insulina.
Em caso de superdosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

os sintomas e sinais clínicos do paciente.

Abuso de drogas e dependência
Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar o potencial de abuso de pioglitazona, uma vez que sua classe farmacológica não é conhecida por estar associada com o abuso. Os resultados obtidos em estudos não clínicos suportam a falta de potencial abuso com a pioglitazona, ou seja, o comportamento dos ratos não foi afetado pela pioglitazona e nenhuma afinidade de ligação para os receptores humanos tipicamente associados com potencial de abuso foi observada. Além disso, nenhum padrão de eventos adversos que possa sugerir potencial de abuso foi observado durante o programa clínico.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0238

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16
SAC 0800 703 1050

Fabricado por: Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Osaka - Japão

Importado e Embalado (cartucho) por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Embalado (frasco) por: Abbott Laboratories de Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

OU

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16
SAC 0800 703 1050

Fabricado por: Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Osaka - Japão

Importado e Embalado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

OU

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16
SAC 0800 703 1050

Fabricado por: Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Osaka - Japão

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Embalado por: Abbott Laboratories de Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

Comercializado por: Takeda Pharma Ltda.
São Paulo – SP

Sob licença exclusiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited - Japão.

BU 07

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MEDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/10/2015.

Abbott
A Promise for Life