INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
As seguintes drogas foram estudadas em voluntários saudáveis com a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg uma vez ao dia. Abaixo estão listados os resultados.
contraceptivos orais: a coadministração de cloridrato de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e um contraceptivo oral (1 mg de noretindrona mais 0,035 mg de etinilestradiol uma vez ao dia) por 21 dias, resultou na diminuição em 11% e 11-14% na AUC (0-24h) e na Cmax do etinilestradiol, respectivamente. Não houve mudanças significativas na AUC (0-24h) e Cmax da noretindrona. Tendo em vista a alta variabilidade da farmacocinética do etinilestradiol, a importância clínica deste achado é desconhecida.
cloridrato de fexofenadina: a coadministração de cloridrato de pioglitazona por 7 dias com 60 mg de fexofenadina administrada oralmente duas vezes ao dia não resultou efeito significativo na farmacocinética da pioglitazona, e a pioglitazona não teve efeito significativo na farmacocinética da fexofenadina.
glipizida: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e glipizida (5 mg uma vez ao dia) por 7 dias não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio da glipizida.
digoxina: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e digoxina (0,25 mg uma vez ao dia) por 7 dias não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio da digoxina.
***varfarina*:** em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) por 7 dias com varfarina, não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio da varfarina. Além disso, a pioglitazona não teve efeito clinicamente significante no tempo de protrombina quando administrada em pacientes em terapia crônica com varfarina.
metformina: em voluntários sadios, a coadministração de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) e metformina (1000 mg) após 7 dias de pioglitazona, não alterou a farmacocinética da dose única de metformina.
midazolam: a administração de pioglitazona por 15 dias seguindo de uma dose única de 7,5 mg de xarope de midazolam resultou em uma redução de 26% do Cmax e AUC do midazolam.
nifedipina ER: a coadministração de cloridrato de pioglitazona por 7 dias e 30 mg de nifedipina ER administrada oralmente uma vez ao dia por 4 dias a voluntários de ambos os sexos, resultou na redução de aproximadamente 17% do Cmax da nifedipina inalterado sem mudança significativa na AUC. Face à alta variabilidade farmacocinética da nifedipina, a importância clínica deste achado é desconhecida.
cetoconazol: a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg uma vez ao dia e cetoconazol 200 mg administrado duas vezes por 7 dias resultou em aumento de 34% e 87%, respectivamente, no AUC e Cmin da pioglitazona inalterada, entretanto não houve alteração significativa do Cmax. A relevância clínica da interação farmacocinética encontrada é desconhecida.
atorvastatina cálcica: a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg e atorvastatina cálcica 80 mg uma vez ao dia por 7 dias resultou na redução do Cmax e da AUC da pioglitazona, em 31% e 24%, respectivamente, entretanto sem alteração significativa do Cmin. Para a atorvastatina inalterada, a Cmax e a AUC apresentaram redução de aproximadamente 23% e 14%, respectivamente, sem alteração significativa do Cmin.
teofilina: a coadministração de cloridrato de pioglitazona por 7 dias com teofilina 400 mg administrada duas vezes ao dia não resultou em alteração farmacocinética de nenhuma das drogas.
A isoforma do citocromo P450 CYP2A4 é parcialmente responsável pelo metabolismo da pioglitazona. Não foram realizados estudos específicos e formais de interação farmacocinética com pioglitazona e outros fármacos metabolizados por esta enzima tais como eritromicina, astemizol, bloqueadores de canais de cálcio, cisaprida, corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus, trimetrexato, bem como fármacos inibidores tais como itraconazol.

REAÇÕES ADVERSAS
Em todo o mundo, mais de 5900 pacientes com diabetes tipo 2, participantes de estudos clínicos, foram tratados com pioglitazona. Nos EUA, mais de 4700 receberam pioglitazona em estudos clínicos, mais de 3300 foram tratados por seis meses ou mais e mais de 450 pacientes foram tratados com pioglitazona por um ano ou mais. A incidência geral e os tipos de eventos adversos relatados em estudos clínicos controlados com placebo utilizando a pioglitazona como monoterapia nas doses de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia são mostrados na tabela a seguir:

Estudos clínicos de pioglitazona em monoterapia, controlados com placebo: eventos adversos relatados com frequência ≥ 5% dos pacientes tratados com pioglitazona.

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

Para a maioria dos eventos adversos, a incidência foi semelhante nos grupos tratados com pioglitazona em monoterapia e naqueles tratados em combinação com sulfonilureias, metformina ou insulina. Houve um aumento da ocorrência de edema nos pacientes tratados com pioglitazona e insulina em comparação com insulina isoladamente.
No estudo de pioglitazona em combinação com insulina (n= 379), 10 pacientes tratados com pioglitazona mais insulina desenvolveram dispneia e também, em algum momento durante o tratamento, desenvolveram alteração do peso corporal ou edema. Sete desses 10 pacientes receberam diuréticos para tratar esses sintomas. Isto não foi relatado no grupo tratado com insulina mais placebo.
O índice de desistência nos estudos clínicos devido a um evento adverso que não a hiperglicemia, foi similar no grupo de pacientes tratados com placebo (2,8%) e no grupo com pioglitazona (3,3%). Hipoglicemia leve a moderada foi relatada durante a terapia combinada com sulfonilureia ou insulina. Hipoglicemia foi registrada em 1% dos pacientes tratados com placebo e em 2% dos pacientes tratados com pioglitazona combinada com sulfonilureia. Na combinação com insulina, a hipoglicemia foi relatada por 5% dos pacientes em placebo, 8% dos pacientes tratados com 15 mg de cloridrato de pioglitazona e 15% dos pacientes tratados com 30 mg de cloridrato de pioglitazona (ver **Advertências e Precauções** - **Hipoglicemia**). Nos estudos duplo-cego de monoterapia, a anemia foi registrada em ≤ 2% dos pacientes tratados com pioglitazona e 0% dos pacientes em placebo. Quando em combinação com insulina, a anemia foi registrada em 1,6% dos pacientes tanto no grupo tratado com pioglitazona como no grupo placebo. A anemia foi também registrada nos estudos de combinação com sulfonilureia em 0,3% dos pacientes tratados com pioglitazona e 1,6% daqueles em placebo. Em combinação com metformina, a anemia foi relatada em 1,2% dos pacientes tratados com pioglitazona e 0,0% dos pacientes em placebo. Em estudos de monoterapia, edema foi registrado em 4,8% e 1,2% dos pacientes tratados com pioglitazona e placebo, respectivamente. Na combinação com insulina, o edema foi mais frequente nos pacientes tratados com pioglitazona (15,3%) do que nos tratados com placebo (7,0%). Todos os eventos foram considerados de intensidade leve ou moderada (ver **Advertências e Precauções** - **Edema**).
Em estudos de tratamento combinado, foi relatado edema em 7,2% dos pacientes tratados com pioglitazona e sulfonilureia em comparação com 2,1% dos pacientes tratados com sulfonilureia isoladamente. Em estudos de combinação com metformina, foi relatado edema em 6,0% dos pacientes tratados com a combinação, comparados com 2,5% dos pacientes tratados com metformina isoladamente. Em estudos de tratamento combinado com insulina, foi relatado edema em 15,3% dos pacientes tratados com a combinação, comparados com 7,0% dos pacientes tratados com insulina isoladamente (ver **Advertências e Precauções**). A maioria desses eventos foi considerada de intensidade leve ou moderada.
Em estudo clínico de 16 semanas de tratamento combinado de insulina e pioglitazona, um número maior de pacientes desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva no grupo tratado com a combinação (1,1%) do que no grupo tratado com insulina isoladamente (0,0%) (ver **Advertências e Precauções – Insuficiência cardíaca congestiva e outros eventos cardíacos**).

Anormalidades laboratoriais
Hematológicas: a pioglitazona pode causar redução dos valores de hematócrito e hemoglobina. Em todos os estudos clínicos, os valores médios de hemoglobina caíram cerca de 2 a 4% nos pacientes tratados com pioglitazona. Estas alterações ocorreram, em geral, dentro das primeiras 4 a 12 semanas de tratamento e permaneceram relativamente estáveis após este período. Podem estar relacionadas com o aumento do volume plasmático associado à terapia com pioglitazona e não foram associadas a nenhum efeito clínico hematológico significante.
Transaminases séricas: Durante todos os estudos clínicos nos EUA, 14 de 4780 (0,30%) pacientes tratados com pioglitazona tiveram valores de ALT ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade. Todos os pacientes acompanhados foram elevações reversíveis de ALT. Na população de pacientes tratados com pioglitazona, os valores médios de bilirrubina, AST (aspartato-amino transferase), ALT, fosfatase alcalina e gama GT estavam diminuídos na visita final quando comparados com os respectivos valores basais. Menos de 0,9% dos pacientes tratados com pioglitazona saíram dos estudos americanos devido a testes anormais de funções hepáticas. Em estudos clínicos pré-comercialização, não houveram casos de reações idiossincráticas pelo fármaco levando a insuficiência hepática.
CPK (creatinina fosfoquinase): em testes laboratoriais exigidos em estudos clínicos, foram observadas elevações esporádicas e transitórias nos níveis de CPK. Uma elevação única e isolada para níveis maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade (valores de 2150 a 11400 UI/L) foi observada em 9 pacientes; 6 destes pacientes continuaram a receber pioglitazona, 2 haviam completado o recebimento da medicação do estudo no momento do resultado de valor elevado e um paciente deixou o estudo devido a essa elevação. Houve normalização dessas elevações sem qualquer sequela clínica aparente. A relação entre esses eventos e o tratamento com a pioglitazona é desconhecida.

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

ARMAZENAMENTO
Manter a temperatura ambiente (15ºC a 30ºC). Proteger da luz e manter em lugar seco. Os frascos devem ser mantidos bem fechados.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MEDICA

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio
CRF-SP nº 19.710
Reg. MS 1.0235.1019

EMS S/A.
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay - CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

SAC 0800-191914
www.ems.com.br

089149

cloridrato de pioglitazona

"Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999"

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:
cloridrato de pioglitazona 15 mg: frascos com 15 comprimidos.
cloridrato de pioglitazona 30 mg: frascos com 15 ou 30 comprimidos.
cloridrato de pioglitazona. 45 mg: frascos com 15 comprimidos.

USO ADULTO - USO ORAL

Composição:
Cada comprimido contém:
cloridrato de pioglitazona* ..... 16,534 mg
excipiente** ..... 1 com.
*equivalente a 15 mg de pioglitazona.
**lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio, água purificada.

Cada comprimido contém:
cloridrato de pioglitazona* ..... 33,069 mg
excipiente** ..... 1 com.
*equivalente a 30 mg de pioglitazona.
**lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio, água purificada.

Cada comprimido contém:
cloridrato de pioglitazona* ..... 49,603 mg
excipiente** ..... 1 com.
*equivalente a 45 mg de pioglitazona.
**lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio, água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO
O cloridrato de pioglitazona é um antidiabético oral que atua principalmente reduzindo a resistência à insulina. O cloridrato de pioglitazona melhora o controle glicêmico, ao mesmo tempo em que reduz os níveis excessivos de insulina circulante.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO
O cloridrato de pioglitazona está indicado como coadjuvante de dieta para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (*diabetes mellitus* não insulino-dependente, DMNID). Pode ser utilizado sozinho (monoterapia) ou em combinação 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 2 deverá também incluir aconselhamento nutricional, redução de peso (quando indicado) e exercícios. Estas medidas são importantes não só para tratamento primário do diabetes tipo 2, mas também para manter a eficácia do tratamento medicamentoso.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações
O cloridrato de pioglitazona é contraindicado a pacientes com alergia a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Precauções e advertências
Geral: O cloridrato de pioglitazona exerce seu efeito anti-hiperglicêmico somente na presença de insulina. Portanto, não deve ser utilizado em pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Hipoglicemia: pacientes que estejam recebendo cloridrato de pioglitazona em combinação com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais correm risco de apresentar hipoglicemia, podendo ser necessária à redução do agente concomitante.
Ovulação: em pacientes que estejam em período anovulatório pré-menopausa, o tratamento pode resultar em reinício da ovulação. Como consequência da melhora da sensibilidade à insulina, estas pacientes podem apresentar maiores chances de engravidar, se um método de contracepção adequado não for usado.
Hematológicas: O cloridrato de pioglitazona pode causar decréscimos na hemoglobina e hematocrito (exames laboratoriais).
Edema: O cloridrato de pioglitazona deve ser usado com cuidado em pacientes com edema, devido ao risco de piora deste.
Insuficiência cardíaca e outros eventos cardíacos: O paciente deve informar ao médico se tem alguma doença cardíaca. Na experiência pós-comercialização com cloridrato de pioglitazona, foram relatados casos de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com ou sem doença cardíaca prévia conhecida. O cloridrato de pioglitazona não é indicado a pacientes com certos problemas cardíacos.
Ganho de peso: foi observado ganho de peso relacionado à dose com cloridrato de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais.
Efeitos hepáticos: O paciente deve informar ao médico se tem alguma doença no fígado. O cloridrato de pioglitazona não é indicado a pacientes com certos problemas no fígado ou pacientes que fizeram uso de troglitazona e que apresentaram icterícia ou qualquer doença do fígado durante o seu uso. A monitoração das enzimas hepáticas é recomendada antes de iniciar o tratamento com pioglitazona em todos os pacientes e, depois, periodicamente após o primeiro ano.
Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: Em estudos realizados com roedores, não foram observados tumores induzidos pelo fármaco em nenhum órgão.
O paciente deverá seguir a dieta recomendada pelo médico e realizar exames regularmente de glicose sanguínea e hemoglobina glicosilada. Durante períodos de febre, trauma, infecção, ou cirurgia, a necessidade de medicação pode mudar e o paciente deverá procurar uma recomendação médica imediatamente.
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Uso em idosos: nenhuma diferença significante na eficácia ou segurança foi observada entre pacientes idosos e jovens.
Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de cloridrato de pioglitazona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, portanto não é recomendado o seu uso a esses pacientes.
Gravidez e lactação: não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O cloridrato de pioglitazona deverá ser usado durante a gravidez somente sob orientação médica. O cloridrato de pioglitazona não deve ser administrado a mulheres durante o período de amamentação.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.
Interações medicamentosas
contraceptivos orais: devem ser adotadas precauções adicionais relativas à contracepção em pacientes com ciclos anovulatórios relacionados à resistência insulínica, e que estejam recebendo cloridrato de pioglitazona.
***midazolam*:** a administração de pioglitazona com xarope de midazolam resultou em uma redução de 26% da Cmax (concentração máxima) e da AUC (área sob a curva) do midazolam.
nifedipina ER – a coadministração de cloridrato de pioglitazona e nifedipina ER administrada oralmente a voluntários de ambos os sexos por 7 dias resultou em redução de 17% da Cmax da nifedipina. Face à alta variabilidade farmacocinética da nifedipina, a importância clínica deste achado é desconhecida.
cetoconazol: a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg uma vez ao dia e cetoconazol 200 mg administrado duas vezes por 7 dias resultou em aumento da AUC e da Cmin (concentração mínima) da pioglitazona, mas tais interações farmacocinéticas não têm importância clínica conhecida.
atorvastatina cálcica: a coadministração de cloridrato de pioglitazona 45 mg e atorvastatina cálcica 80 mg uma vez ao dia por 7 dias resultou na redução da Cmax de ambas as medicações, sem alteração das Cmin.
Não foram encontradas interações medicamentosas significativas com os seguintes fármacos: cloridrato de fexofenadina, glipizida, digoxina, varfarina, metformina, teofilina
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.
Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.
MODO DE USO
Características organolépticas
cloridrato de pioglitazona 15 mg: comprimido na cor branca, circular e biconvexo.
cloridrato de pioglitazona 30 mg: comprimido na cor branca, circular, plano e monossectado.
cloridrato de pioglitazona 45 mg: comprimido na cor branca, circular, plano e monossectado.
O cloridrato de pioglitazona deve ser tomado uma vez ao dia, independentemente da alimentação. O controle do tratamento antidiabético deve ser individualizado.
Dose máxima recomendada: as doses de cloridrato de pioglitazona não devem exceder 45 mg uma vez ao dia.
O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?
Entre em contato com seu médico.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

BU-2045 / LAETUS-89

Código do Material: 089149	
Dimensões:.....240 x 162 mm	Programa: QuarkXpress 9.3 (MAC)
Material: .....Papel sulfite 56 g/m²	**Prova nº: 06 FINAL 27/06/2012**
Cor Pantone: ..Process Black C	Designer: Antonio
Nº da Arte: BU-2045	**GENERICOS EMS**
LAETUS: 89	

APROVAÇÃO DE ARTE FINAL		
ÁREA	**VISTO**	**DATA**
Desenv. Embalagem		
Depto. Marketing		
Desenv. Galênico		
Registro de Produto		

REAÇÕES ADVERSAS
Podem ocorrer infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, sinusite, dores musculares, problemas dentários e faringite. Se durante o tratamento o paciente sentir efeitos desagradáveis como náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, falta de apetite, observar urina escura, eventual aumento de peso, edema, ou apresentar dificuldade de respiração e outros sintomas de insuficiência cardíaca com o uso cloridrato de pioglitazona, deve imediatamente comunicar esses sintomas ao seu médico.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSAGEM
Em caso de superdosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sintomas e sinais clínicos do paciente. Procure imediatamente auxílio médico e informe o nome do medicamento ingerido, se possível.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO
Manter a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter e local seco. Os frascos devem ser mantidos bem fechados.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Farmacologia clínica

Propriedades farmacodinâmicas
O cloridrato de pioglitazona é um agente antidiabético da classe tiazolidinediona que depende da presença de insulina para o mecanismo de ação. A pioglitazona diminui a resistência insulínica periférica e hepática, resultando no aumento da disponibilidade insulino-dependente de glicose e diminuição da liberação de glicose hepática. Ao contrário das sulfonilureias, a pioglitazona não estimula a secreção de insulina. Pioglitazona é um agonista potente e altamente seletivo do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPARγ). Os receptores PPAR são encontrados em tecidos importantes para a ação da insulina, como o tecido adiposo, tecido muscular esquelético e fígado. A ativação dos receptores nucleares PPARγ modula a transcrição de vários genes responsivos à insulina envolvidos no controle do metabolismo da glicose e dos lipídios.
Em modelos animais de diabetes, a pioglitazona reduz a hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia característicos dos estados de resistência à insulina, como diabetes tipo II. As mudanças metabólicas produzidas pela pioglitazona resultam em um aumento da resposta dos tecidos insulino-dependentes e são observados em vários modelos animais de resistência à insulina.
Uma vez que a pioglitazona aumenta o efeito da insulina circulante (pela diminuição da resistência à insulina), ela não diminui a glicose sanguínea em modelos animais que têm falta de insulina endógena.
Estudos clínicos demonstraram que o cloridrato de pioglitazona melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com resistência a esta. O cloridrato de pioglitazona aumenta a resposta celular à insulina, aumenta a disponibilidade de glicose dependente de insulina, melhora a sensibilidade hepática à insulina e melhora a homeostase disfuncional da glicose. Em pacientes com diabetes tipo 2, a diminuição da resistência à insulina produzida por cloridrato de pioglitazona, resulta em concentrações mais baixas de glicose no sangue, níveis de insulina mais baixos no plasma e valores diminuídos de hemoglobina A1c (HbA1c). Com base nos resultados de um estudo, os efeitos hipoglicemiantes de cloridrato de pioglitazona parecem persistir por pelo menos um ano.
Em estudos clínicos controlados, cloridrato de pioglitazona em combinação com sulfonilureias, metformina ou insulina teve um efeito aditivo no controle glicêmico. Foram incluídos em estudos clínicos com cloridrato de pioglitazona pacientes com disfunções lipídicas. De um modo geral, os pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona apresentaram diminuição dos triglicerídeos, aumento do colesterol-HDL e nenhuma alteração consistente no colesterol-LDL e total. Em um estudo controlado com placebo, de 26 semanas, com doses escalonadas, os níveis médios de triglicerídeos diminuíram nos grupos recebendo 15 mg, 30 mg e 45 mg de cloridrato de pioglitazona em comparação a um aumento médio no grupo placebo. Os níveis médios de HDL aumentaram em maior extensão nos pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona do que nos pacientes tratados com placebo. Não houve diferenças consistentes no LDL ou no colesterol total nos pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona em relação aos pacientes tratados com placebo. Em outros dois estudos de monoterapia (24 semanas e 16 semanas) e em estudos de terapia em combinação com sulfonilureias (24 semanas e 16 semanas) e metformina (24 semanas e 16 semanas), os resultados foram consistentes com os dados anteriores. Para os pacientes tratados com pioglitazona, as alterações médias placebo-corrigidas a partir da linha basal apresentaram redução de 5% a 26% para os triglicérides e aumento de 6% a 13% para o colesterol HDL. Um padrão similar de resultados foi observado em estudos de 24 semanas de terapia combinada de pioglitazona com sulfonilureia ou metformina. No estudo de terapia combinada com insulina (16 semanas), a alteração percentual média placebo-corrigida a partir da linha basal para os valores de triglicérides nos pacientes tratados com pioglitazona também sofreu redução. No grupo que recebeu a dose de 15mg, foi observada alteração média placebo-corrigida a partir da linha basal de 7% no LDL-colesterol. Foram observados resultados similares aos citados acima para o HDL e colesterol total. Um padrão similar de resultados foi observado em estudos de 24 semanas de terapia combinada de pioglitazona com insulina.

Propriedades farmacocinéticas
As concentrações séricas de pioglitazona total (pioglitazona e metabólitos ativos) permanecem elevadas 24 horas após uma dose diária. Concentrações séricas da pioglitazona e da pioglitazona total em estado de equilíbrio são atingidas após 7 dias. Em estado de equilíbrio, dois dos metabólitos farmacologicamente ativos da pioglitazona, metabólitos III (M-III) e IV (M-IV), alcançam concentrações séricas iguais ou maiores do que as da pioglitazona. Tanto em voluntários saudáveis como em pacientes com diabetes tipo 2, a pioglitazona compreende aproximadamente 30% a 50% do pico da concentração sérica da pioglitazona total e 20% a 25% da área total sob a curva de concentração sérica vs tempo (AUC). A concentração sérica máxima (Cmax), AUC e a concentração sérica mínima (Cmin) para a pioglitazona e pioglitazona total aumentam proporcionalmente nas doses de 15 mg e 30 mg por dia. Há um aumento um pouco menos proporcional para a pioglitazona e pioglitazona total na dose de 60 mg por dia.
Absorção: após administração oral, em jejum, a pioglitazona é inicialmente mensurável no soro dentro de 30 minutos, com pico de concentração observado após 2 horas. Alimentação retarda ligeiramente o tempo do pico da concentração sérica para 3 a 4 horas, mas não altera a extensão da absorção.
Distribuição: o volume aparente de distribuição médio da pioglitazona após administração de uma única dose é de 0,63 ± 0,41 l/kg de peso corpóreo (média ± desvio padrão). A pioglitazona se liga extensamente as proteínas do soro humano (>99%), principalmente à albumina sérica e com menor afinidade a outras proteínas. Os metabólitos M-III e M-IV também se ligam extensamente à albumina sérica (>98%).
Metabolismo: a pioglitazona é extensamente metabolizada por hidroxilação e oxidação. Os metabólitos também se convertem parcialmente em glicuronídeos ou conjugados sulfatados. Os metabólitos M-II e M-IV (hidroxiderivados da pioglitazona) e M-III (cetoderivado da pioglitazona) são farmacologicamente ativos em modelos animais de diabetes tipo 2. Além da pioglitazona, os metabólitos M-III e M-IV são os principais derivados da droga encontrados no soro humano após múltiplas doses. Em estado de equilíbrio, tanto em voluntários saudáveis como em pacientes com diabetes tipo 2, a pioglitazona compreende aproximadamente 30% a 50% do pico total da concentração sérica e 20% a 25% da AUC total. A pioglitazona incubada com citocromo P-450 humano ou microssomas de fígado humano resulta na formação de M-IV e, em grau muito menor, de M-II. As principais isoformas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo hepático da pioglitazona são a CYP2C8 e CYP3A4, com contribuições de uma variedade de outras isoformas, incluindo principalmente a extra-hepática CYP1A1. O cetoconazol inibiu até 85% do metabolismo hepático da pioglitazona *in vitro* a uma concentração equimolar a da pioglitazona. A pioglitazona não inibiu a atividade do citocromo P-450 quando incubada com P-450 de microssomas do fígado humano. Estudos *in vivo* da pioglitazona em combinação com inibidores e substratos da P-450 foram realizados (ver Interações Medicamentosas). A razão entre 6β-hidroxicortisol/cortisol em urina foi mensurada em pacientes tratados com pioglitazona demonstrou que a pioglitazona não é um forte indutor da enzima CYP3A4.
Excreção e eliminação: após administração oral, aproximadamente 15% a 30% da dose de pioglitazona é recuperada na urina. A eliminação renal da pioglitazona é insignificante e a droga é principalmente excretada na forma de metabólitos e seus conjugados. Presume-se que a maior parte da dose oral seja excretada na bile, na forma inalterada ou na forma de metabólitos, e eliminada nas fezes. A meia-vida sérica média da pioglitazona e da pioglitazona total varia de 3 a 7 horas e de 16 a 24 horas, respectivamente. A pioglitazona tem uma depuração aparente calculada em 5 a 7 L/h.

INDICAÇÕES
O cloridrato de pioglitazona está indicado como um coadjuvante de dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (*diabetes mellitus* não insulino-dependente, DMNID). O cloridrato de pioglitazona está indicado como monoterapia e também para uso em combinação 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 2 deverá também incluir aconselhamento nutricional, redução de peso quando indicado e exercícios. Estas medidas são importantes não só para tratamento primário do diabetes tipo 2, mas também para manter a eficácia da tratamento medicamentoso.

CONTRAINDICAÇÕES
O cloridrato de pioglitazona é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes.

MODO DE USAR E POSOLOGIA
O cloridrato de pioglitazona deve ser administrado uma vez ao dia, independentemente da alimentação. O controle do tratamento antidiabético deve ser individualizado. Idealmente, a resposta ao tratamento deve ser avaliada usando-se a hemoglobina glicosilada (HbA1c), que é um melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo quando comparado com glicemia de jejum unicamente. HbA1c reflete a glicemia dos últimos 2 a 3 meses. No uso clínico, recomenda-se que o paciente seja tratado com cloridrato de pioglitazona por um período de tempo adequado para se avaliar as alterações de HbA1c (3 meses), a não ser que o controle glicêmico se deteriore.

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

Terapia combinada
sulfonilureia: cloridrato de pioglitazona, em combinação com uma sulfonilureia, pode ser iniciado nas doses de 15 mg a 30 mg uma vez ao dia. A dose da sulfonilureia em uso pode ser mantida com a introdução do tratamento com cloridrato de pioglitazona. Se o paciente apresentar hipoglicemia, a dose da sulfonilureia deverá ser diminuída.
metformina: cloridrato de pioglitazona, em combinação com metformina, pode ser iniciado nas doses de 15 mg a 30 mg uma vez ao dia. A dose da metformina pode ser mantida após a introdução do tratamento com cloridrato de pioglitazona. É improvável que seja necessário ajuste na dose de metformina devido a hipoglicemia durante a combinação com cloridrato de pioglitazona.
insulina: cloridrato de pioglitazona em combinação com insulina pode ser iniciado nas doses de 15 mg a 30 mg uma vez ao dia. A dose de insulina pode ser mantida após a introdução do tratamento com cloridrato de pioglitazona. Nos pacientes que estejam recebendo cloridrato de pioglitazona e insulina, a dose de insulina pode ser diminuída em torno de 10 a 25% se o paciente apresentar hipoglicemia, ou se as concentrações de glicose plasmática diminuírem para valores menores que 100 mg/dl em jejum. Maiores ajustes deverão ser individualizados, baseando-se na resposta de diminuição da glicose.
Dose máxima recomendada: as doses de cloridrato de pioglitazona não devem exceder a 45 mg em monoterapia ou em combinação com sulfonilureia, metformina ou insulina. Nenhum estudo clínico foi conduzido com doses maiores que 30 mg uma vez ao dia em terapia combinada. Não é recomendado o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal (ver **Farmacologia clínica** - **Farmacocinética - metabolismo**). O tratamento com (cloridrato de pioglitazona não deve ser iniciado se o paciente mostrar evidência clínica de doença hepática ativa ou aumento de níveis de transaminase sérica (ALT ≥ 2,5 vezes o limite da normalidade) no início do tratamento. Recomenda-se a monitoração de enzimas hepáticas em todos os pacientes que estejam iniciando a terapia com cloridrato de pioglitazona, bem como periodicamente após o início (ver **Advertências e precauções,** e **farmacologia clínica**). Não existem dados sobre o uso de cloridrato de pioglitazona em pacientes abaixo de 18 anos de idade, portanto o uso de pioglitazona em pacientes pediátricos não é recomendado. Não há dados disponíveis sobre o uso de pioglitazona em combinação com outra tiazolidinediona.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Geral: o cloridrato de pioglitazona exerce seu efeito anti-hiperglicêmico somente na presença de insulina. Portanto não deve ser utilizado em pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Hipoglicemia: pacientes recebendo cloridrato de pioglitazona em combinação com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais correm risco de apresentar hipoglicemia, podendo ser necessária a redução do agente concomitante.
Ovulação: em pacientes que estejam em período anovulatório pré-menopausa por resistência insulínica, o tratamento com tiazolidinedionas, incluindo pioglitazona, pode resultar em reinício da ovulação. Como consequência da melhora da sensibilidade à insulina, estas pacientes podem apresentar risco de gravidez se contracepção adequada não for usada.
Hematológicas: a pioglitazona pode causar decréscimos na hemoglobina e hematócrito. Em todos os estudos clínicos, os valores médios de hemoglobina caíram cerca de 2% a 4% nos pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona. Estas alterações ocorreram primariamente dentro das primeiras 4 a 12 semanas de tratamento e permaneceram relativamente constantes. Estas alterações podem estar relacionadas com o aumento de volume plasmático e não foram associadas com nenhum efeito hematológico clinicamente significante (ver **Reações adversas - Anormalidades laboratoriais**).
Edema: pioglitazona deve ser usada com cuidado em pacientes com edema. Em todos os estudos americanos foi relatado edema mais frequentemente nos pacientes tratados com pioglitazona do que nos tratados com placebo (ver **Reações adversas**). No período de pós-comercialização, houve relatos de início ou piora de edema.
Insuficiência cardíaca e outros eventos cardíacos: nos estudos clínicos americanos controlados com placebo, que excluíram pacientes em classes III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), a incidência de eventos adversos cardíacos graves relacionados à expansão de volume não foi aumentada nos pacientes tratados com pioglitazona em monoterapia ou em combinação com sulfonilureias ou metformina, em comparação com os pacientes tratados com placebo. Nos estudos de combinação com insulina, um pequeno número de pacientes com antecedentes pessoais de doença cardíaca pré-existente desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva quando tratado com pioglitazona em combinação com insulina. Pacientes em classes III e IV da *NYHA* não foram estudados nos estudos clínicos da pioglitazona. Portanto, cloridrato de pioglitazona não é indicado para pacientes em classes III e IV da *NYHA (New York Heart Association*). Na experiência pós-comercialização com pioglitazona, foram relatados casos de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes tanto com quanto sem doença cardíaca prévia conhecida.
Em um estudo clínico americano de 16 semanas, duplo-cego, controlado com placebo, envolvendo 566 pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com pioglitazona nas doses de 15 mg e 30 mg, em combinação com insulina foi comparado com o tratamento com insulina isoladamente. Este estudo incluiu pacientes com diabetes de longa duração e alta prevalência de condições médicas pré-existentes como: hipertensão arterial (57,2%), neuropatia periférica (22,6%), doença coronariana (19,6%), retinopatia (13,1%), infarto do miocárdio (8,8%), doença vascular (6,4%), angina pectoris (4,4%), acidente vascular cerebral e/ou ataque isquêmico transitório (4,1%) e insuficiência cardíaca congestiva (2,3%). Neste estudo, 2 dos 191 pacientes que receberam 15 mg de pioglitazona mais insulina (1,1%), e 2 dos 188 pacientes que receberam 30 mg de pioglitazona mais insulina (1,1%), apresentaram insuficiência cardíaca congestiva em comparação com nenhum dos 187 pacientes tratados com insulina isoladamente. Esses quatro pacientes apresentavam antecedentes pessoais de condições cardiovasculares incluindo doença coronariana, procedimentos prévios de revascularização miocárdica e infarto do miocárdio. Em um estudo de 24 semanas dose-controlado no qual a pioglitazona foi co-administrada com insulina, 0,3% dos pacientes (1/345) com 30 mg e 0,9% (3/345) dos pacientes com 45 mg relataram insuficiência cardíaca congestiva como evento adverso sério. A análise dos dados deste estudo não identificou fatores específicos de previsão de risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva no tratamento combinado com insulina.
Ganho de peso: foi observado ganho de peso relacionado à dose com pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais. O mecanismo do ganho de peso não está estabelecido, mas provavelmente envolve combinação de retenção de líquidos e acúmulo de gordura.
Efeitos hepáticos: um outro fármaco da classe das tiazolidineodionas, troglitazona, foi associado com hepatotoxicidade idiossincrática e casos muito raros de insuficiência hepática, transplantes de fígado e morte foram registrados durante o uso pós-comercialização. Em estudos clínicos controlados de pré-comercialização em pacientes com diabetes tipo 2, a troglitazona foi mais frequentemente associada com elevações significativas de aminotransferases (ALT - alanina-aminotransferase > 3 vezes o limite superior de normalidade) comparada com placebo, e casos muito raros de icterícia reversível foram registrados. Em estudos clínicos em todo o mundo, mais de 4500 indivíduos foram tratados com cloridrato de pioglitazona. Em estudos clínicos nos Estados Unidos, mais de 2500 pacientes com diabetes tipo 2 receberam cloridrato de pioglitazona. Não houve nenhuma evidência de hepatotoxicidade induzida pelo fármaco ou elevação dos níveis de ALT. Durante estudos clínicos controlados com placebo nos EUA, um total de 4 de 1526 (0,26%) dos pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona e 2 de 793 (0,25%) dos pacientes tratados com placebo tiveram valores de ALT maiores ou iguais a 3 vezes o limite superior da normalidade. As elevações de ALT em pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona foram reversíveis e não foram relacionadas com a terapia com pioglitazona. Embora os dados clínicos disponíveis não mostrem nenhuma evidência de hepatotoxicidade ou elevações de ALT induzidas por pioglitazona, a mesma está estruturalmente relacionada com a troglitazona, a qual tem sido associada com hepatotoxicidade idiossincrática e raros casos de insuficiência hepática, transplantes de fígado e morte. Até que dados adicionais mais amplos sobre segurança de pioglitazona, provenientes de estudos clínicos controlados de longa duração e de farmacovigilância pós-comercialização estejam disponíveis, recomenda-se que pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona sejam submetidos a monitorações periódicas de enzimas hepáticas. Os níveis de ALT devem ser avaliados antes do início do tratamento com cloridrato de pioglitazona em todos os pacientes, a cada 2 meses durante o primeiro ano de terapia e periodicamente após isto. Testes de função hepática também devem ser realizados se aparecerem sintomas sugestivos de disfunção hepática (náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia, urina escura). A decisão de se continuar a terapia com cloridrato de pioglitazona deve ser guiada pelo julgamento clínico dependendo das avaliações laboratoriais. Se for observada icterícia, o tratamento deve ser descontinuado. O tratamento com cloridrato de pioglitazona não deve ser iniciado se o paciente apresentar evidência clínica de doença hepática ativa ou níveis de ALT 2,5 vezes acima dos limites da normalidade. Pacientes com enzimas hepáticas moderadamente elevadas (níveis de ALT entre 1 e 2,5 vezes o limite superior da normalidade), antes do início ou a qualquer momento durante o tratamento com cloridrato de pioglitazona, devem ser avaliados para se determinar a causa desta elevação. O início ou a continuidade do tratamento com cloridrato de pioglitazona em pacientes com elevação moderada de enzimas hepáticas devem ser realizados com cautela e devem incluir um acompanhamento clínico apropriado, o qual pode incluir uma monitoração mais frequente de enzimas hepáticas. Se os níveis de ALT estiverem ≥2,5 vezes o limite superior da normalidade, testes de função hepática devem ser realizados com mais frequência até que seus níveis retornem ao normal ou a valores do pré-tratamento. Se os níveis de ALT excederem 3 vezes o limite superior da normalidade, o exame deve ser repetido assim que possível. Se os níveis de ALT permanecerem 3 vezes acima do normal ou se o paciente estiver ictérico, o tratamento com cloridrato de pioglitazona deve ser descontinuado. Não existem dados disponíveis para se avaliar a segurança da pioglitazona em pacientes que apresentaram anormalidades hepáticas, disfunção hepática ou icterícia durante o uso de troglitazona. A pioglitazona não deve ser usada em pacientes que apresentaram icterícia durante o uso de troglitazona. Para pacientes com os níveis das enzimas hepáticas normais que mudarão de troglitazona para pioglitazona, uma semana de intervalo é recomendada antes do início da terapia com pioglitazona.
Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: um estudo de dois anos em carcinogenicidade foi conduzido em ratos machos e fêmeas com doses orais de até 63 mg/kg (aproximadamente 14 vezes o valor da dose oral máxima de 45 mg/m² recomendada para humanos). Tumores induzidos pelo fármaco não foram observados em nenhum órgão, exceto na bexiga. Neoplasias benignas e/ou malignas em células transicionais foram observadas em ratos machos em doses de 4 mg/kg/dia ou mais (aproximadamente igual à dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos).Um estudo de dois anos em carcinogenicidade foi conduzido em camundongos machos e fêmeas com doses orais de 100 mg/kg/dia (aproximadamente 11 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Tumores induzidos pelo fármaco não foram observados em nenhum órgão. Tumores do trato urinário foram relatados em roedores que ingeriram drogas experimentais com dupla atividade PPARα/γ; entretanto, a pioglitazona é um agonista seletivo para PPARγ. Durante a avaliação prospectiva de citologia urinária, envolvendo mais de 1800 pacientes recebendo pioglitazona em estudos clínicos de até um ano de duração, não foi identificado nenhum caso novo de tumor de bexiga. Ocasionalmente, resultados anormais de citologia urinária indicando possível malignidade foram observados tanto com pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona (0,72%) como com placebo (0,88%). O cloridrato de pioglitazona não foi mutagênico em uma bateria de estudos de toxicologia genética, incluindo o teste bacteriano de Ames, um teste de ativação mutagênica de células de mamíferos (CHO/HPTR e AS52/XPRT), um teste clorogenético *in vitro* usando células CHL, um teste de síntese de DNA não programado e um teste *in vivo* de micronúcleos. Nenhum evento adverso sobre fertilidade foi observado em ratos machos e fêmeas para doses orais de até 40 mg/kg/dia de cloridrato de pioglitazona antes e durante o acasalamento e gestação (aproximadamente 9 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos).
Toxicologia animal: foi observado aumento do coração em camundongos (100 mg/kg), em ratos (≥4mg/kg) e em cães (3 mg/kg) tratados oralmente com cloridrato de pioglitazona (aproximadamente 11, 1, e 2 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos, respectivamente). Em um estudo de um ano em ratos, morte precoce relacionada com o fármaco devido a aparente disfunção cardíaca ocorreu na dose oral de 160 mg/kg/dia (35 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Aumento do coração foi observado em um estudo de 13 semanas em macacos recebendo doses orais ≥ 8,9 mg/kg (aproximadamente 4 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos), mas não em um estudo de 52 semanas com doses orais de até 32 mg/kg (aproximadamente 13 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos).
USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Insuficiência renal: a meia-vida de eliminação da pioglitazona, M-III e M-IV permanece inalterada em pacientes com disfunção renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 60 mL/min) a grave (depuração de creatinina <30 mL/min) quando comparada a indivíduos normais. Nenhum ajuste de dose é recomendado a pacientes com disfunção renal (ver **Posologia**).
Insuficiência hepática: comparados com controles normais, indivíduos com disfunção hepática (Child-Pugh grau B/ C) têm uma redução de aproximadamente 45% nas concentrações de pico médias e totais da pioglitazona, mas sem alteração dos valores de AUC médios. Terapia com cloridrato de pioglitazona não deve ser iniciada se o paciente apresentar evidência clínica de doença hepática ativa ou níveis de transaminase sérica acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade (ver **Advertências e Precauções**).
Idosos: em indivíduos idosos saudáveis, as concentrações séricas de pico e totais de pioglitazona não são significativamente diferentes, mas os valores de AUC e os valores de meia-vida terminal são ligeiramente maiores em relação a indivíduos mais jovens. Estas alterações não foram de uma magnitude que poderia ser considerada clinicamente relevante. Aproximadamente 500 pacientes que participaram em um estudo placebo-controlado tinham 65 anos ou mais. Nenhuma diferença significativa na segurança ou eficácia foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens.
Crianças: não há dados de farmacocinética disponíveis em população pediátrica. A segurança e eficácia da pioglitazona não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.
Gravidez: pioglitazona não foi teratogênica em ratos para doses orais até 80 mg ou em coelhos recebendo até 160 mg/kg durante a organogênese (aproximadamente 17 e 40 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos, respectivamente). Parto demorado e embriotoxicidade foram observados em ratos em doses orais ≥ 40 mg/kg/dia (aproximadamente 10 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Nenhuma toxicidade funcional ou comportamental foi observada na prole de ratos. Embriotoxicidade foi observada em coelhos para uma dose oral de 160 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Atraso de desenvolvimento pós-natal atribuído ao decréscimo de peso corporal foi observado na prole de ratos para doses orais ≥ 10 mg/kg durante os períodos de final da gestação e lactação (aproximadamente 2 vezes a dose oral máxima em mg/m² recomendada para humanos). Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. cloridrato de pioglitazona deverá ser usado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto. Considerando que as informações atuais sugerem fortemente que níveis anormais de glicose sanguínea durante a gestação estão associados com alta incidência de anomalias congênitas, bem como com o aumento da morbidade e mortalidade neonatais, a maioria dos especialistas recomenda o uso da insulina durante a gestação para manter os níveis de glicose sanguínea o mais próximo possível da normalidade.
Lactação: pioglitazona é secretada no leite de ratas durante o período de lactação. Não se sabe se a pioglitazona é secretada no leite humano. Devido ao fato de muitos fármacos serem excretados no leite humano, a pioglitazona não deve ser administrada em mulheres durante o período de amamentação.
Sexo: os valores médios de Cmax e AUC estavam aumentados de 20% a 60% no sexo feminino. Como monoterapia e em combinação com sulfonilureias, metformina ou insulina, cloridrato de pioglitazona melhora o controle glicêmico no sexo masculino e feminino. Em estudos clínicos controlados, diminuições da HbA1c em relação aos valores basais, geralmente foram maiores para o sexo feminino do que para o masculino (diferença média na HbA1c de 0,5%). Uma vez que o tratamento deve ser individualizado para cada paciente alcançar o controle glicêmico, não se recomenda ajuste de dose baseado somente no sexo.
Etnia: não há dados de farmacocinética disponíveis para os vários grupos étnicos.