



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 5563**

**BUENOS AIRES, 15 AGO 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000140-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

J! Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

*[Firma]*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 5563**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 5563**

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MIGLEN MET y nombre/s genérico/s PIOGLITAZONA CLORHIDRATO+ METFORMINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5563

CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-000140-11-8

DISPOSICIÓN N°: 5563

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL  
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**5563**

Nombre comercial: MIGLEN MET

Nombre/s genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO + METFORMINA  
CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS CASASCO SAIC: BOYACA 237/41,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIGLEN MET.

Clasificación ATC: A10BG A01BA.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y  
EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON  
DIABETES TIPO 2 QUE YA ESTAN SIENDO TRATADOS CON UNA COMBINACION  
DE PIOGLITAZONA Y METFORMINA O CUYA DIABETES NO ESTA SIENDO  
ADECUADAMENTE CONTROLADA CON METFORMINA SOLAMENTE O PARA

Handwritten signature



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

5563

AQUELLOS PACIENTES QUE HAN RESPONDIDO INICIALMENTE A LA PIOGLITAZONA Y NECESITAN UN MEJOR CONTROL DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERA INCLUIR ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, DISMINUCION DE PESO SEGUN SEA NECESARIO Y EJERCICIO. ESTOS ESFUERZOS SON IMPORTANTES NO SOLO EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 SINO TAMBIEN PARA MANTENER LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Concentración/es: 500 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12,32 mg, TALCO 5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 102,543 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2,8 mg, POVIDONA K 30 1 mg, CROSPVIDONA 53,9 mg, BIOXIDO DE TITANIO 5,2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 6 mg, MANITOL 30,8 mg, COPOVIDONA 53,9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

17



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**5563**

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.

Proteger de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIGLEN MET .

Clasificación ATC: A10BG A01BA.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 QUE YA ESTAN SIENDO TRATADOS CON UNA COMBINACION DE PIOGLITAZONA Y METFORMINA O CUYA DIABETES NO ESTA SIENDO ADECUADAMENTE CONTROLADA CON METFORMINA SOLAMENTE O PARA AQUELLOS PACIENTES QUE HAN RESPONDIDO INICIALMENTE A LA PIOGLITAZONA Y NECESITAN UN MEJOR CONTROL DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERA INCLUIR ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, DISMINUCION DE PESO SEGUN SEA NECESARIO Y EJERCICIO. ESTOS ESFUERZOS SON IMPORTANTES NO SOLO EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 SINO TAMBIEN PARA MANTENER LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

5  
8 7



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Concentración/es: 850 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg, PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg, TALCO 10 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 99,463 mg, POLIETILENGLICOL 6000 5,6 mg, POVIDONA K 30 2 mg, CROSPVIDONA 84 mg, BIOXIDO DE TITANIO 10,4 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 12 mg, MANITOL 48 mg, COPOVIDONA 84 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

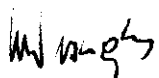
Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 5 6 3**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.







*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

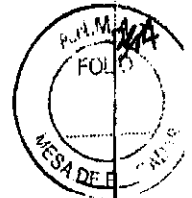
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5563**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



5563



Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

rub

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES NATALIA GARCIA  
PROPIETARIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FERRER COSTANZO  
COMITÉ TÉCNICO  
MAY 1972

556

345

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

**PROYECTO DE ROTULO**

**MIGLEN Met**

**PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base) 15 mg;**

**METFORMINA CLORHIDRATO, 500 mg.**

*Comprimidos recubiertos x 15/500 mg*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Argentina**

**Contenido:** 500 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto 15 mg/ 500 mg. contiene:

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)	15,000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO	500,000 mg
Excipientes	
Copovidona	53,900 mg
Crosopovidona	53,900 mg
Celulosa Microcristalina	102,543 mg
Manitol	30,800 mg
Estearato de Magnesio	12,320 mg
Bióxido de Titanio	5,200 mg
Talco	5,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	6,000 mg
Polietilenglicol 6000	2,800 mg
Povidona K-30	1,000 mg

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. EXCLUSIVO

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación:**

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la humedad.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

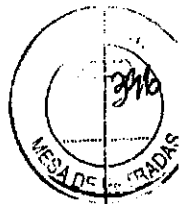
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES AURIBIANA GARCIA  
APODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
MAT. PROE. 11/91

5563



Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos. /

rab

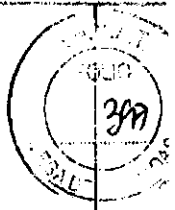
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
PODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO NESPE COSTANZO  
COORDINADOR TÉCNICO  
MAT. PROL. 11/1977

5563



**DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93**

**RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92**

**ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO**

**PROYECTO DE ROTULO**

**MIGLEN Met**

**PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base) 15 mg;**

**METFORMINA CLORHIDRATO, 850 mg.**

*Comprimidos recubiertos x 15/850 mg*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Argentina**

**Contenido:** 10 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

**Cada comprimido recubierto 15 mg/ 850 mg. contiene:**

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)	15,000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO	850,000 mg
Excipientes	
Copovidona	84,000 mg
Crospovidona	84,000 mg
Celulosa Microcristalina	99,463 mg
Manitol	48,000 mg
Estearato de Magnesio	18,000 mg
Bióxido de Titanio	10,400 mg
Talco	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	12,000 mg
Polietilenglicol 6000	5,600 mg
Povidona K-30	2,000 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación:**

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la humedad.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES MARTIANA GARCIA  
Aprobada

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
C.O.D.E. 10000  
COORDINADOR TECNICO  
MAY 1992 11:00

556

298

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos. ✓

rab

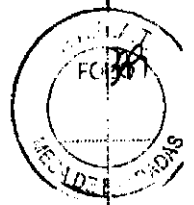
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCÍA  
A. OSERADA

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11167

5563



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

**PROYECTO DE ROTULO**

**MIGLEN Met**

**PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base) 15 mg;**

**METFORMINA CLORHIDRATO, 850 mg.**

*Comprimidos recubiertos x 15/850 mg*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Argentina**

**Contenido:** 500 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto 15 mg/ 850 mg. contiene:

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)	15,000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO	850,000 mg
Excipientes	
Copovidona	84,000 mg
Crospovidona	84,000 mg
Celulosa Microcristalina	99,463 mg
Manitol	48,000 mg
Estearato de Magnesio	18,000 mg
Bióxido de Titanio	10,400 mg
Talco	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	12,000 mg
Polietilenglicol 6000	5,600 mg
Povidona K-30	2,000 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación:**

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la humedad.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES VIGORIANA GARCIA  
APROBADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
CO-ORDINADOR TECNICO  
MAT. P.B. 11.037



55 8 7

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos. ✓

fab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADELINA GARCIA  
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DI. RICARDO FELIPE COSTANZO  
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA  
MINT. PROS. 11.077

5563



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**MIGLEN Met**

*Comprimidos recubiertos 15/500 mg:* **PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)**

**15 mg; METFORMINA CLORHIDRATO, 500 mg.**

*Comprimidos recubiertos 15/850 mg:* **PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)**

**15 mg; METFORMINA CLORHIDRATO, 850 mg.**

*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

**Industria Argentina**

**Fórmulas**

*Comprimidos recubiertos 15/500 mg*

Cada comprimido recubierto 15 mg/ 500 mg. contiene:

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)	15,000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO	500,000 mg
Excipientes	
Copovidona	53,900 mg
Crosopovidona	53,900 mg
Celulosa Microcristalina	102,543 mg
Manitol	30,800 mg
Estearato de Magnesio	12,320 mg
Bióxido de Titanio	5,200 mg
Talco	5,000 mg
Hidroxiropilmetilcelulosa E15	6,000 mg
Polietilenglicol 6000	2,800 mg
Povidona K-30	1,000 mg

*Comprimidos recubiertos 15/850 mg*

Cada comprimido recubierto 15 mg/ 850 mg. contiene:

PIOGLITAZONA CLORHIDRATO (como base)	15,000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO	850,000 mg

rab

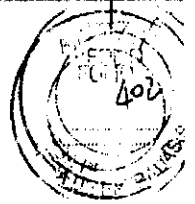
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ALBA GARCIA  
FARMACIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACIA  
COORDINADOR TÉCNICO  
MAY 1992

5563



Excipientes	
Copovidona	84,000 mg
Crospovidona	84,000 mg
Celulosa Microcristalina	99,463 mg
Manitol	48,000 mg
Estearato de Magnesio	18,000 mg
Bióxido de Titanio	10,400 mg
Talco	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	12,000 mg
Polietilenglicol 6000	5,600 mg
Povidona K-30	2,000 mg

**Acción Terapéutica:** antidiabético.

**Indicaciones:** MIGLEN Met está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 que ya están siendo tratados con una combinación de pioglitazona y metformina o cuya diabetes no está siendo adecuadamente controlada con metformina solamente, o para aquellos pacientes que han respondido inicialmente a la pioglitazona y necesitan un mejor control de la glucemia.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también deberá incluir asesoramiento nutricional, disminución de peso, según sea necesario, y ejercicio. Estos esfuerzos son importantes no sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también para mantener la eficacia del tratamiento farmacológico.

**Acción Farmacológica**

**Mecanismo de acción:** MIGLEN Met combina dos agentes hipoglucemiantes con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: *clorhidrato de pioglitazona*, fármaco de la familia de las tiazolidinedionas y *clorhidrato de metformina*, fármaco de la familia de las biguanidas. Las tiazolidinedionas son agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina, mientras que las biguanidas actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

**Clorhidrato de pioglitazona:** el mecanismo de acción de la pioglitazona depende de

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

INES ADRIANA GARCIA  
APODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
CO-ORDINADOR TÉCNICO

rab



5563

la presencia de insulina. La pioglitazona disminuye la resistencia a la insulina en la periferia y en el hígado y produce una mayor utilización insulino-dependiente de la glucosa y disminución en la producción de glucosa hepática. A diferencia de las Sulfonilureas, la pioglitazona no estimula la secreción de insulina. Es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos claves para la acción de la insulina como, por ejemplo, tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR $\gamma$  modula la transcripción de un número de genes con respuesta a la insulina que participan en el control del metabolismo de lípidos y glucosa. En modelos animales de diabetes, la pioglitazona reduce la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertriglicéridemia típicos de los estados de resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por la pioglitazona dan como resultado una mayor respuesta de los tejidos insulino dependientes y se observan en numerosos modelos de animales de resistencia insulínica.

Como la pioglitazona mejora los efectos de la insulina circulante (disminuyendo la resistencia a la insulina), no baja los niveles de glucosa en sangre en modelos animales que no tienen insulina endógena.

*Clorhidrato de metformina:* el clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo los niveles plasmáticos, tanto basales como postprandiales, de glucosa. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina, aumentando la captación de glucosa periférica y su utilización. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 ni en las personas normales (salvo en circunstancias especiales, ver Precauciones, Generales: clorhidrato de metformina) ni causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina no se modifica, a pesar de que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina en plasma a lo largo del día en realidad pueden disminuir.

**Farmacocinética:** no se ha comprobado modificación de la absorción de pioglitazona y de metformina administradas en asociación respecto a su suministro

rab

LABORATORIOS CASABCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASABCO S.A.I.C.

NEA DOMINICA GARCIA  
ABOGADA

Dr. RICARDO FELIPE BUSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO



5561

en forma individual.

*Clorhidrato de pioglitazona:* después de la administración por vía oral en ayunas, la pioglitazona alcanza concentraciones máximas dentro de las 2 horas. Las comidas enlentecen la aparición de la concentración máxima en suero de 3 a 4 horas, pero no alteró el grado de absorción.

*Clorhidrato de metformina:* la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina administrado en ayunas es aproximadamente del 50%-60%. Los estudios que utilizaron una única dosis por vía oral de comprimidos de metformina de 500 mg a 1.500 mg y 850 mg a 2.550 mg indican que existe una falta de proporción con la dosis a medida que se aumenta la misma, lo cual se debe a la menor absorción y no a una modificación en la eliminación. Las comidas disminuyen el grado de absorción de la metformina y la demoran levemente, según lo demuestra la disminución del 40% aproximadamente de la concentración plasmática máxima promedio, un 25% menos del AUC en la curva de concentración plasmática vs. tiempo, y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima después de la administración de un comprimido de 850 mg de metformina con las comidas, en comparación con el mismo comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios.

**Distribución**

*Clorhidrato de pioglitazona:* el volumen de distribución aparente promedio (V/F) de la pioglitazona después de la administración de una dosis es  $0,63 \pm 0,41$  (promedio  $\pm$ SD) l/kg de peso corporal. La pioglitazona se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica en un 99%. La pioglitazona también se une a las otras proteínas plasmáticas pero con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M-IV también se unen (>98%) a la albúmina sérica.

*Clorhidrato de metformina:* el volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina después de una única dosis por vía oral de 850 mg fue de un promedio de  $654 \pm 358$ . La metformina se une en forma imperceptible a las proteínas plasmáticas. En dosis y regímenes clínicos normales de metformina, las

rab

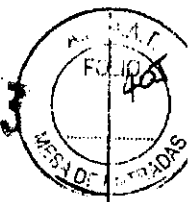
LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

INES ANTONIA GARCIA  
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

DR. RICARDO BELLEZ COSTANZO  
COORDINADOR TÉCNICO

5563



concentraciones plasmáticas estables de metformina se alcanzan dentro de 24-48 horas y son generalmente <1 µg/ml incluso con las dosis máximas.

**Metabolismo, eliminación y excreción**

**Clorhidrato de pioglitazona:** la pioglitazona se metaboliza extensivamente por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente en conjugados glucurónidos o sulfato. Los metabolitos M-II yβ M-IV (hidroxiderivados de la pioglitazona) y M-III (cetoderivado de la pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2. Además de la pioglitazona, el M-III y M-IV son las principales especies relacionadas con el fármaco que se encuentran en el suero humano después de la administración de múltiples dosis. En estado estable, en voluntarios sanos y con diabetes tipo2, la pioglitazona abarca aproximadamente 30% a 50% de las concentraciones séricas máximas totales y 20% a 25% del AUC total.

Los datos in vitro demuestran que múltiples isoformas del CYP participan en el metabolismo de la pioglitazona. La isoformas del citocromo P450 que participan son CYP2C8 y, en menor grado, CYP3A4 con aportes adicionales de una variedad de otras isoformas incluida la CYP1A1 extrahepática. Se realizaron estudios in vivo de la pioglitazona en combinación con inhibidores y sustratos del P450. (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, clorhidrato de pioglitazona). La relación hidrocortisol 6β/cortisol urinario medida en pacientes tratados con pioglitazona mostró que la pioglitazona no es un fuerte inductor de la enzima CYP3A4. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 15% al 30% de la dosis de pioglitazona se recupera en la orina. La eliminación renal de la pioglitazona no es significativa y el fármaco se excreta principalmente en forma de metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayoría de la dosis oral se excreta intacta, o en forma de metabolitos en la bilis y se elimina en las heces.

La vida media en suero de la pioglitazona y la pioglitazona total oscila de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene un clearance aparente, CL/F, de 5 a 7 l/h.

**Clorhidrato de metformina:** la metformina se excreta intacta en la orina y no se metaboliza en el hígado (no se han identificado metabolitos en humanos) ni se excreta en la bilis. El clearance de metformina es aproximadamente 3,5 veces mayor

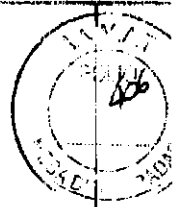
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A. DE C.V.  
*[Signature]*  
INES ADRIANA GARCIA  
APROBADA

*[Signature]*  
LABORATORIOS CASASCO S.A. DE C.V.  
DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COLEGIO DE QUÍMICO  
MEXICO

*[Handwritten mark]*

5563



que el clearance de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal dentro de las primeras 24 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo cual sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución.

***Poblaciones especiales***

***Insuficiencia renal***

***Clorhidrato de pioglitazona:*** las vidas medias de la pioglitazona, y de los metabolitos M-III y M-IV no sufren modificaciones en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) a grave (<30 ml/min) en comparación con las personas sanas.

***Clorhidrato de metformina:*** en pacientes con función renal reducida (en base a clearance de creatinina) la vida media de la metformina en sangre y plasma se prolonga y el clearance renal disminuye en proporción a la disminución del clearance de creatinina (ver Contraindicaciones y Advertencias). Como la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, MIGLEN Met también está contraindicado en estos pacientes.

***Insuficiencia hepática***

***Clorhidrato de pioglitazona:*** en comparación con controles normales, los sujetos con trastornos de la función hepática (Grado Child Pugh B/C) tienen una reducción de aproximadamente un 45% de las concentraciones máximas promedio de pioglitazona y de pioglitazona total, pero ningún cambio en los valores promedio AUC. El tratamiento con MIGLEN Met no se deberá iniciar si el paciente muestra evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas séricas (ALT) de más de 2,5 veces el límite superior del rango normal (ver Precauciones, Generales: clorhidrato de pioglitazona)

***Clorhidrato de metformina:*** no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en sujetos con insuficiencia hepática.

***Pacientes en edad avanzada***

***Clorhidrato de pioglitazona:*** en personas mayores saludables, las concentraciones séricas máximas de pioglitazona y pioglitazona total no son significativamente

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

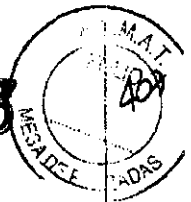
LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

INES ADRIANA GARCIA  
APODERADA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
LABORATORIOS CASASCO S.A.S.  
COMITÉ TECNICO  
ART. 1500-1507

rab

5563



diferentes, pero los valores de AUC son levemente más elevados y los valores de la vida media terminal son más prolongados que en las personas más jóvenes. Estos cambios no fueron de una magnitud tal que se pudieran considerar clínicamente relevantes.

*Clorhidrato de metformina:* datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en pacientes mayores sanos sugieren que el clearance plasmático total disminuye, se prolonga la vida media y la  $C_{max}$  aumenta en comparación con los pacientes jóvenes saludables. De estos datos, surge que el cambio en la farmacocinética de metformina con la edad está representado principalmente por un cambio en la función renal.

El tratamiento con **MIGLEN Met** no se podrá inicial en pacientes con  $\geq 80$  años de edad, salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra disminuida (ver Advertencias, clorhidrato de metformina y posología y modo de administración).

***Pacientes pediátricos***

*Clorhidrato de pioglitazona:* no se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

*Clorhidrato de metformina:* la absorción difiere en menos del 5% entre los pacientes pediátricos con diabetes Tipo 2 (12 a 16 años de edad) y los adultos saludables apareados por peso y sexo (20 a 45 años de edad) y todos con función renal normal.

***Sexo***

No existen diferencias demostradas.

*Clorhidrato de metformina:* en forma similar, en estudios clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante de la metformina es comparable en hombres y mujeres.

***Interacciones medicamentosas:*** no se ha comprobado interacción entre ambas drogas.

***Clorhidrato de pioglitazona:***

- ***Anticonceptivos orales:*** la coadministración de pioglitazona (45mg una vez al día) y anticonceptivos orales (1 mg de noretindrona y 0,035 mg de etinilestradiol una vez al día) durante 21 días dio como resultado un 11% y un 11-14% de disminución del AUC (0-24h) y la  $C_{max}$  de etinilestradiol,

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADELANA GARCIA  
INGENIERA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO



respectivamente. No hubieron cambios significativos en el AUC (0-24 h) y la  $C_{max}$  de noretindrona. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del etinilestradiol, se desconoce la significación clínica de esta observación.

- **Midazolam:** la administración de pioglitazona durante 15 días, seguido de una dosis de 7,5 mg de midazolam en jarabe, dio como resultado una reducción del 26% de la  $C_{max}$  y del AUC de midazolam.
- **Nifedipina ER:** la coadministración de pioglitazona durante 7 días con 30 mg de nifedipina ER, administrados por vía oral una vez al día durante 4 días en voluntarios de ambos sexos, dio como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la nifedipina intacta de 0,83 (0,73-0,95) para la  $C_{max}$  y 0,88 (0,80-0,96) para el AUC. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética de la nifedipina, se desconoce la significación clínica de esta observación.
- **Ketoconazol:** la coadministración de pioglitazona durante 7 días con ketoconazol 200 mg administrados dos veces por día como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la pioglitazona intacta de 1,14 (1,06-1,23) para la  $C_{max}$ , 1,34 (1,26-1,41) para el AUC y 1,87 (1,71-2,04) para la  $C_{min}$ .
- **Atorvastatina cálcica:** la coadministración de pioglitazona durante 7 días con atorvastatina cálcica 80 mg una vez al día dio como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la pioglitazona intacta de 0,69 (0,57-0,85) para la  $C_{max}$ , 0,76 (0,65-0,88) para el AUC y 0,96 (0,87-1,05) para la  $C_{min}$ . Para la atorvastatina intacta, la relación cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) fue de 0,77 (0,66-0,90) para la  $C_{max}$ , 0,86 (0,78-0,94) para el AUC y 0,92 (0,82-1,02) para la  $C_{min}$ .
- **Citocromo P450:** ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, clorhidrato de pioglitazona.
- **Gemfibrozil:** la administración concomitante de gemfibrozil (600 mg dos veces al día por vía oral), u inhibidor de CYP2C8, con Pioglitazona (30 mg por vía oral) a 10 voluntarios sanos tratados previamente durante dos días con gemfibrozil (600 mg dos veces al día por vía oral), provocó una exposición a la pioglitazona ( $AUC_{0-24}$ ) del 226%, en relación a la exposición

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADELINA GARCIA  
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.



a la pioglitazona en ausencia de gemfibrozil (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona).

- Rifampicina: la administración concomitante de rifampicina (600 mg por día una vez al día), un inductor de la CYP2C8, con pioglitazona (30 mg por vía oral), a 10 voluntarios sanos tratados previamente durante 5 días con rifampicina (600 mg una vez al día por vía oral), provocó un descenso del AUC de pioglitazona del 54% (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, clorhidrato de pioglitazona).
- En otros estudios de interacciones medicamentosas la pioglitazona no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de la fexofenadina, glipizida, digoxina, warfarina, ranitidina o teofilina.

**Clorhidrato de metformina:** ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, clorhidrato de metformina.

**Farmacodinamia y Efectos clínicos**

**Clorhidrato de pioglitazona:** estudios clínicos demostraron que la pioglitazona mejora la sensibilidad de la insulina en pacientes resistentes a la insulina. La pioglitazona mejora la respuesta celular a la insulina, aumenta la disponibilidad de la glucosa dependiente de la insulina, mejora la sensibilidad hepática a la insulina y mejora la homeostasis disfuncional de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2, la menor resistencia a la insulina producida por la pioglitazona da como resultado menores concentraciones de glucosa en plasma, menores niveles de insulina en plasma, y menores valores de A1C. En base a los resultados de un estudio de extensión de diseño abierto, los efectos de disminución de la glucosa que ejerce la pioglitazona parecen persistir durante al menos un año. En estudios clínicos controlados, la pioglitazona en combinación con metformina tuvo un efecto aditivo en el control de glucemia.

Se realizaron estudios clínicos de pioglitazona como monoterapia controlados con placebo en pacientes con alteraciones de los lípidos. En total, los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron disminuciones promedio en los triglicéridos, aumentos promedio del colesterol HDL y ningún cambio promedio consistente del colesterol LDL y el colesterol total en comparación con el grupo de placebo.

Un patrón similar de resultados se observó en los estudios de tratamiento combi-

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

*Inés*  
INES RORTANA GARCIA  
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

*Ricardo*  
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR MÉDICO  
MÉDICO

5



nado de pioglitazona con metformina de 16 semanas y de 24 semanas.

*Estudios clínicos:* no se realizaron estudios de eficacia clínica con pioglitazona clorhidrato/metformina clorhidrato. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de los componentes individuales se han establecido previamente y se han evaluado en dos estudios clínicos la coadministración de los componentes individuales en cuanto a la eficacia y seguridad. Estos estudios clínicos establecieron el beneficio agregado de la pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada mientras estaban bajo tratamiento con metformina. Se demostró la bioequivalencia de ambas concentraciones de pioglitazona clorhidrato/metformina clorhidrato con la coadministración de comprimidos de pioglitazona y metformina (ver Farmacología Clínica, Farmacocinética y metabolismo de los fármacos).

**Posología y Modo de administración**

*General:* el tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con diabetes tipo 2 debe personalizarse en base a la eficacia y la tolerancia, sin exceder el máximo diario recomendado de pioglitazona de 45 mg y de metformina de 2550 mg.

*Recomendaciones de dosis:* la selección de la dosis inicial de **MIGLEN MET** debe basarse en el régimen actual del paciente de pioglitazona y/o metformina. Luego de iniciar el tratamiento con **MIGLEN MET**, o al aumentar la dosis, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente, para detectar eventos adversos relacionados con la retención de líquido (Ver Advertencias, clorhidrato de pioglitazona) **MIGLEN MET** debe administrarse en dosis diarias divididas, con las comidas, para reducir los efectos colaterales de tipo gastrointestinal asociados con la metformina.

**Dosis inicial para pacientes inadecuadamente controlados con la metformina como monoterapia**

En base a la dosis inicial habitual de pioglitazona (15-30 mg diarios), **MIGLEN MET** puede iniciarse con el comprimido de 15 mg/500 mg ó 15 mg/850 mg una o dos veces al día, y ajustarse gradualmente después de evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada.

**Dosis inicial para pacientes que inicialmente respondieron a la pioglitazona como monoterapia y exigen un control glucémico adicional**

En base a las dosis iniciales habituales de metformina (500 mg dos veces al día u

rab

LABORATORIOS CASASUS S.A.S.

INES ADRIANA GARCIA  
APODERADA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO  
LABORATORIOS CASASUS S.A.S.

5 3 0 3

850 mg al día), **MIGLEN MET** puede iniciarse con 15 mg/500 mg dos veces al día ó 15 mg/850 mg una vez al día, y ajustarse gradualmente después de evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada.

Dosis inicial en pacientes que cambian del tratamiento combinado de pioglitazona con metformina como comprimidos separados

**MIGLEN MET** puede iniciarse con comprimidos de 15 mg/500 mg ó 15 mg/850 mg en base a la dosis de pioglitazona y metformina ya usadas en el tratamiento. No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y la eficacia de **MIGLEN MET** en pacientes antes tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales y que cambiaron a **MIGLEN MET**. Cualquier cambio en el tratamiento de diabetes tipo 2 debe resolverse con un monitoreo cuidadoso y adecuado ya que se pueden producir cambios en el control de la glucemia.

Se debe dar el tiempo suficiente para evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada. La respuesta al tratamiento debe evaluarse usando el nivel de A1C, que es un mejor indicador de control de glucemia a largo plazo que el solo uso de la glucemia en ayunas. La A1C refleja la glucemia durante los últimos dos a tres meses. En la práctica clínica, se recomienda que los pacientes sean tratados con **MIGLEN MET** durante un plazo adecuado para evaluar los cambios en la A1C (8-12 semanas) salvo que el control de la glucemia en ayunas se deteriore.

*Poblaciones especiales de pacientes:* no se recomienda administrar **MIGLEN MET** durante el embarazo o a pacientes pediátricos.

La dosis inicial y de mantenimiento de **MIGLEN MET** debe ser conservadora en los pacientes con edad avanzada, debido a su potencial de tener una función renal reducida. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes de edad avanzada, los pacientes debilitados o desnutridos no deben recibir la dosis máxima de **MIGLEN MET**. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con la metformina, particularmente en las personas de edad avanzada (ver Advertencias, clorhidrato de metformina y Precauciones Generales: clorhidrato de metformina)

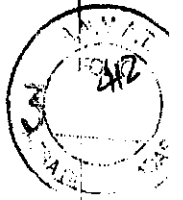
El tratamiento con **MIGLEN MET** no se debe iniciar si los pacientes presentan evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles de

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.  
*[Signature]*  
INES ADRIANA GARCIA  
FARMACÓLOGA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.  
DI. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO

*[Handwritten mark]*



transaminasas séricas (TGP mayor de 2,5 veces el límite superior del rango normal) al comienzo del tratamiento (ver Precauciones Generales: clorhidrato de pioglitazona y Farmacología Clínica, Poblaciones especiales, insuficiencia hepática). Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con MIGLEN MET y luego periódicamente (ver Precauciones Generales: clorhidrato de pioglitazona y Precauciones, Análisis de laboratorio).

**Máxima dosis recomendada:** MIGLEN MET comprimidos se presenta en dosis de 15 mg de pioglitazona y 500 mg de metformina o en 15 mg de pioglitazona y 850 mg de metformina para administración oral. La máxima dosis diaria recomendada de pioglitazona es de 45 mg. La máxima dosis diaria recomendada de metformina es de 2.550 mg en adultos.

**Contraindicaciones:** pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA (ver Advertencias). Además MIGLEN MET (clorhidrato de pioglitazona y clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad o disfunción renal (por ejemplo, según los niveles séricos de creatinina  $\geq 1,15$  mg/dl (hombres),  $\geq 1,4$  mg/dl (mujeres) o clearance de creatinina-anormal), que pudiera ser consecuencia de afecciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, y septicemia (ver Advertencias, clorhidrato de metformina y Precauciones Generales: clorhidrato de metformina).
2. Hipersensibilidad conocida a la pioglitazona, metformina o cualquier otro componente de MIGLEN MET.
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética se debe tratar con insulina.

MIGLEN MET deberá discontinuarse temporariamente en pacientes que deban hacerse estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de materiales de contraste con yodo, porque el uso de tales materiales puede causar alteraciones agudas de la función renal (ver Precauciones, Generales: clorhidrato de metformina)

**Advertencias: Clorhidrato de metformina:**

**Acidosis Láctica:** la acidosis láctica es un trastorno metabólico inusual pero grave que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con

rab

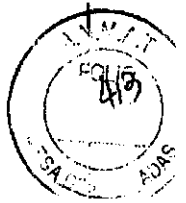
INGENIERO MIGUEL CASASCO S.A. S.R.L.

INES ADRIANA GARCIA  
MAYURADA

LABORATORIOS CASASCO S.A. S.R.L.

DR. RICARDO FERRER COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
BO. CAP. 1000, MONTEVIDEO  
MAYURADA 1007

5563



**MIGLEN MET** (Clorhidrato de pioglitazona y Clorhidrato de metformina en comprimidos); cuando se produce, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede producirse en relación con una cantidad de afecciones patofisiológicas, como diabetes mellitas, y cuando exista hipoperfusión e hipoxemia tisular significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5mmol/L), menor PH sanguíneo, alteraciones electrolíticas con aumento del anión gap, y aumento de la relación lactato/ piruvato. Cuando la metformina es la causa de la acidosis láctica, se observan niveles plasmáticos de metformina >5 µg/ml.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben Clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes/año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes/año). En una exposición de más de 20.000 pacientes/año a la metformina en estudios clínicos, no se informó acidosis láctica. Los casos informados se produjeron sobre todo en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluso trastorno renal intrínseco e hipoperfusión renal, con frecuencia con múltiples problemas quirúrgicos y médicos concomitantes y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, aguda o inestable, con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de acidosis láctica.

El riesgo de acidosis láctica aumenta a medida que aumentan el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, por lo tanto, reducirse en forma significativa mediante monitoreos regulares de la función renal en pacientes que tomen metformina y usando la mínima dosis eficaz de metformina. En particular, el tratamiento de las personas mayores debería estar acompañado por monitoreo específico de la función renal. El tratamiento con metformina no se deberá iniciar en pacientes de  $\geq 80$  años de edad menos que el clearance de creatinina demuestre que la función renal no ha disminuido, ya que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, la metformina se deberá retirar de inmediato en caso de que se observe cualquier cuadro asociado con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Como el trastorno de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, la metformina se debería

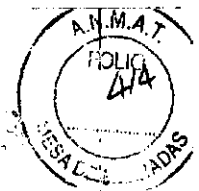
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

INES ADRIANA GARCIA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACIA CASASCO S.A.S.C.  
BOGOTÁ, COLOMBIA

55



evitar en general en los pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico, cuando estén tomando metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del Clorhidrato de metformina en el metabolismo de lactato. Además, la metformina se deberá discontinuar temporariamente antes de cualquier radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de metformina)

La aparición de la acidosis láctica con frecuencia es sutil, y está acompañada solo de síntomas no específicos como malestares, mialgias, dificultades respiratorias, aumento de la somnolencia y molestias abdominales no específicas. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con una acidosis más marcada. El médico debe conocer la importancia posible de tales síntomas y se debe solicitar al paciente que notifique al médico inmediatamente si se producen tales síntomas (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de metformina). La metformina se deberá discontinuar hasta aclarar la situación. Los electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre, pueden ser datos útiles. Una vez que el paciente está estabilizado en cualquier nivel de dosis de metformina, no es probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento, se relacionen con los fármacos. Si posteriormente se producen síntomas gastrointestinales se podría deber a la acidosis láctica u otra enfermedad grave.

Los niveles de lactato en plasma venoso en ayunas por encima del límite superior del rango normal pero menores de 5 mmol/l en pacientes que toman metformina no indican necesariamente una inminente acidosis láctica y se pueden justificar por otros mecanismos, como diabetes mal controlada, u obesidad, actividad física intensa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de metformina).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe se tratar en un hospital. En un paciente con acidosis láctica que toma metformina, el fármaco deberá discontinuarse de inmediato y se deben implementar medidas de soporte generales. Como el Clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas) se recomienda la hemodiálisis

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
ABOLERADA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACIA  
GOBIERNO FEDERAL  
AT. PABLO DE OLIVERA

inmediata a fin de corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal tratamiento con frecuencia causa una remisión rápida de los síntomas y la recuperación del paciente (ver Contraindicaciones y Precauciones, Generales: Clorhidrato de metformina).

*Clorhidrato de pioglitazona:*

*Insuficiencia Cardíaca y Otros Efectos Cardíacos:* La pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, pueden causar retención de líquidos si se usan solas o combinadas con otros agentes hipoglucemiantes, incluida la Insulina. La retención de líquidos puede causar o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben estar en observación en cuanto a signos o síntomas de insuficiencia cardíaca (ver información para pacientes). Si estos síntomas aparecieran, la insuficiencia cardíaca deberá ser manejada de acuerdo a las medidas habituales de tratamiento. Más aun, se podrá discontinuar el tratamiento, o bien considerar una reducción de la dosis. Los pacientes con cuadros cardíacos Clase III y IV de la New York Heart Association (NYHA) no fueron analizados durante los estudios clínicos de pre-aprobación; **MIGLEN MET** no está recomendado en estos pacientes (ver Advertencias, Contraindicaciones y Precauciones, Generales: clorhidrato de pioglitazona, Cardiovascular).

El tratamiento con **MIGLEN MET** debe iniciarse con la menor dosis aprobada si se lo prescribe a pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica. (Clase II de la NYHA). Si es necesario un posterior aumento de la dosis, la misma debe aumentarse gradualmente solo después de varios meses de tratamiento con monitoreo minucioso del aumento de peso, edema, o signos o síntomas de exacerbación de la ICC.

**Precauciones:**

*Clorhidrato de pioglitazona:*

*Generales:* La pioglitazona ejerce su efecto hipoglucemiante sólo en presencia de insulina. Por lo tanto **MIGLEN MET** no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

*Hipoglucemia:* los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con Insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia, y puede ser necesario reducir la dosis del agente concomitante.

rab

LABORATORIOS CASABCO S.A.S.C.

INES AURILIANA GARCIA  
APROBADA

LABORATORIOS CASABCO S.A.S.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO



5563



**Cardiovasculares:** En estudios clínicos controlados con placebo en EE.UU. que no incluyeron pacientes con cuadros cardíacos Clase III y IV de la NYHA, la incidencia de eventos adversos cardíacos graves relacionados con expansión de volumen no aumentó en los pacientes tratados con pioglitazona como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o metformina, en comparación con los pacientes tratados con placebo. En estudios de combinación con Insulina, un número pequeño de pacientes con antecedentes de cardiopatías desarrollo insuficiencia cardíaca congestiva cuando recibieron tratamiento con pioglitazona en combinación con Insulina (Ver Advertencias, clorhidrato de pioglitazona). En los estudios clínicos previos a la aprobación de pioglitazona no se estudio la población de pacientes con cuadros cardíacos Clase III y IV de la NYHA. La pioglitazona no está indicada en los pacientes con cuadros cardíacos Clase III y IV de la NYHA.

En experiencias post-marketing con pioglitazona, los casos de insuficiencia cardíaca congestiva se informaron en pacientes con y sin cardiopatías conocidas previamente.

**Edema:** En todos los estudios clínicos de pioglitazona realizados en EE.UU. se informó edema más frecuentemente en los pacientes tratados con pioglitazona que en los pacientes tratados con placebo y parece relacionarse con la dosis (ver Reacciones Adversas). En experiencias post-marketing, se recibieron informes sobre edema de reciente diagnóstico y empeoramiento del edema. Debido a que las tiazolidinedionas, incluyendo a la pioglitazona; pueden causar retención de líquido, la cual puede exacerbar o desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva,..... debe ser utilizaron con precaución en pacientes con riesgo para insuficiencia cardíaca. Los pacientes deberán ser controlados por signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. (Ver Advertencias, Clorhidrato de pioglitazona, y Precauciones, Información para el paciente).

**Aumento de Peso:** El aumento de peso relacionado con la dosis de observo en los pacientes tratados con pioglitazona sola y combinada con otro agentes hipoglucemiantes.

El mecanismo de aumento de peso no es claro pero probablemente se deba a una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasas.

**Ovulación:** el tratamiento con pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por lo tanto se

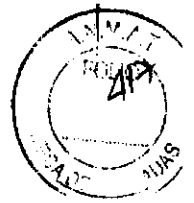
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
COPIA FOTOSTÁTICA  
MAY 19 2007



recomienda que las mujeres premenopáusicas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **MIGLEN MET**.

Este posible efecto no ha sido investigado en estudios clínicos por lo cual se desconoce la frecuencia de este evento.

*Hematología:* en todos los estudios clínicos con pioglitazona, los valores promedio de hemoglobina disminuyeron un 2% al 4% en pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios se produjeron principalmente dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y siguieron relativamente constantes después de eso. Estos cambios pueden estar relacionados con un mayor volumen plasmático y raramente se han asociado con efectos clínicos hematológicos. (Ver Reacciones Adversas, Anormalidades de laboratorio). **MIGLEN MET** puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y del hematocrito.

*Efectos Hepáticos:* en estudios clínicos de pre-aprobación realizados en todo el mundo, más de 4.500 personas fueron tratadas con pioglitazona. En estudios clínicos de EE.UU. más de 4.700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron pioglitazona. No hubo pruebas de hepatotoxicidad o aumento de los niveles de la TGP inducidos por el fármaco en estos estudios. Durante los estudios controlados contra placebo llevados a cabo en EE.UU., antes de su aprobación, un total de 4 sobre 1.526 pacientes (0,26%) tratados con pioglitazona y 2 sobre 793 (0,25%) pacientes que recibieron placebo, representaron valores de TGP  $\geq$  tres veces el valor superior normal. Las elevaciones de la TGP en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron claramente relacionadas con la terapéutica con pioglitazona.

En experiencias post-marketing con pioglitazona, se recibieron informes de hepatitis y de elevaciones de enzimas hepáticas a 3 o más veces el límite superior del rango normal.

Muy raramente estos informes implicaron insuficiencia hepática con y sin resultados fatales, aunque la causa no se ha establecido.

Hasta tanto no se conozcan los resultados de los otros estudios clínicos controlados, a gran escala y a largo plazo, y los datos de seguridad postmarketing adicionales sobre pioglitazona, se recomienda que los pacientes tratados con... se hagan controles periódicos de las enzimas hepáticas. Los niveles de la TGP sérica se deben evaluar antes de comenzar el tratamiento con **MIGLEN MET** en todos los pacientes

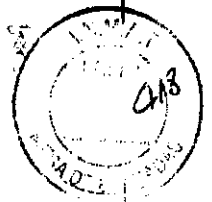
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

MESADRIANA GARCIA  
APOYADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
COORDINADOR  
COORDINADOR TÉCNICO  
MAY 1997 15:37



y periódicamente luego por decisión clínica del profesional médico. Se deben realizar también análisis de la función hepática en los pacientes que tengan síntomas que pudieran sugerir disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, u orina oscura. La decisión de continuar con el tratamiento con **MIGLEN MET** debe estar guiada por el criterio clínico hasta tanto se cuente con las evaluaciones de laboratorio, se si observa ictericia, el tratamiento farmacológico debe discontinuarse.

El tratamiento con **MIGLEN MET** no se debe comenzar si el paciente presenta evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o los niveles de la TGP exceden 2,5 veces el límite superior al rango normal. Los pacientes con enzimas hepáticas medianamente elevadas (niveles de TGP de 1 a 2,5 veces el límite superior del rango normal) en el inicio o en cualquier momento durante el tratamiento con **MIGLEN MET** se deben evaluar para determinar la causa del aumento de las enzimas hepáticas. El comienzo o la continuación del tratamiento con **MIGLEN MET** en pacientes con enzimas hepáticas medianamente elevadas se debe decidir con precaución y la decisión debe incluir un seguimiento clínico adecuado que puede implicar monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas. Si los niveles de las transaminasas séricas aumentan ( $TGP > 2,5$  veces el límite superior del rango normal) se deben realizar análisis más frecuentes de la función hepática hasta que los niveles vuelvan a lo normal o a los valores anteriores al tratamiento. Si los niveles de la TGP exceden las 3 veces el límite superior del rango normal se debe repetir el análisis lo antes posible. Si los análisis de la TGP siguen  $> 3$  veces el límite superior del rango normal o si el paciente tiene ictericia, se discontinuara el uso de **MIGLEN MET**.

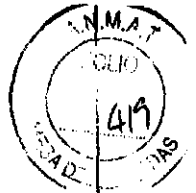
*Edema Macular:* En la experiencia post comercialización, se ha informado edema macular en pacientes diabéticos que recibían pioglitazona u otra tiazolidinediona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros fueron diagnosticados en el transcurso de un examen oftalmológico de rutina. Algunos mejoraron el edema macular luego de la discontinuación de la tiazolidinediona. No se sabe si existe una relación causal entre la pioglitazona y el edema macular. Los pacientes con diabetes deben someterse a un examen oftalmológico realizado por especialista, en forma regular. Adicionalmente, todo

rab

LABORATORIOS GASAGG S.A. S.C.

INEE ANDRIANA GARCIA  
F. COPIADADr. RICARDO FELIX COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO  
LABORATORIOS GASAGG S.A. S.C.

5567



diabético que refiera cualquier tipo de síntoma visual, deberá ser derivado a un oftalmólogo, independientemente de la medicación que estuviera recibiendo o de otros hallazgos físicos. (Ver Reacciones Adversas)

**Fracturas:** En un estudio randomizado (PROactive) en pacientes con diabetes tipo 2 (duración media de la diabetes 9,5 años), se observó una incidencia aumentada de fracturas óseas en pacientes mujeres que recibían pioglitazona. Durante un seguimiento promedio de 34,5 meses, la incidencia de fracturas en mujeres fue del 5,1% (44/870) para la pioglitazona versus 2,5% (23/905) para el placebo. Esta diferencia fue observada después del primer año de tratamiento y permaneció durante el curso del estudio. La mayoría de fracturas observadas en mujeres fueron fracturas extravertebrales, incluyendo miembros inferiores y miembros superiores distales. No se observó un aumento de los índices de fracturas en hombres tratados con pioglitazona 1,7% (30/1735) versus placebo 2,1% (37/1728). El riesgo de fracturas deberá ser tenido en cuenta en el cuidado de pacientes tratados con pioglitazona, especialmente los del sexo femenino, y se deberá asesorarlos y mantener una buena salud ósea, de acuerdo a las normas establecidas.

**Clorhidrato de metformina**

**Generales:**

**Monitoreo de la Función Renal:** se sabe que la metformina se elimina por vía renal y que el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta a medida que aumenta el grado de disfunción renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del rango normal para su edad no deben recibir MIGLEN MET. En pacientes de edad avanzada, MIGLEN MET debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima necesaria para obtener una glucemia adecuada, ya que la vejez está asociada con una reducción de la función renal. En los pacientes mayores, particularmente de  $\geq 80$  años, la función renal debe ser monitoreada regularmente y generalmente MIGLEN MET no debe ajustarse a la dosis máxima del componente metformina (ver Advertencia, clorhidrato de metformina y Posología y Modo de Administración).

Antes de comenzar el tratamiento con MIGLEN MET y posteriormente al menos en forma anual, se debe evaluar la función renal y verificar su normalidad, en pacientes en quienes se prevea el desarrollo de disfunción renal, se deberá evaluar

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.L.C.

INES ADRIANA GARCIA  
FARMACIA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACIA  
COSMÉTICO  
FARMACIA



más frecuentemente la función renal y se deberá discontinuar el tratamiento con **MIGLEN MET** si se observa evidencia de disfunción renal.

*Uso de Medicaciones Concomitantes que Puedan Afectar la Función Renal o la Disposición de metformina:* debe usarse con precaución la medicación concomitante que puede afectar la función renal o producir cambios hemodinámicos significativos o que pueda interferir con la disponibilidad de metformina, tales como fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de metformina).

*Estudios Radiológicos con Uso de Materiales de Contraste Intravasculares con Iodo (por ejemplo, programa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (CT) con materiales de contraste intravascular):* Los estudios en los que se administra contraste intravascular con contenido de Iodo pueden causar una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver Contraindicaciones), por lo tanto, en los pacientes en los cuales se prevé realizarles estos estudios, **MIGLEN MET** deberá discontinuarse provisoriamente al momento del procedimiento o antes y no se podrá tomar durante las 48 horas posteriores al procedimiento y solo se podrá volver a administrar después de haberse reevaluado la función renal y confirmado que ésta es normal.

*Estados Hipóxicos:* el colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y demás afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con la acidosis láctica y también pueden causar uremia pre-renal. Cuando estas afecciones se producen en pacientes que reciben tratamiento con **MIGLEN MET** el fármaco deberá discontinuarse de inmediato.

*Procedimientos Quirúrgicos:* el uso de **MIGLEN MET** debe suspenderse provisoriamente en caso de que se deba realizar algún procedimiento quirúrgico (excepto los procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no se deberá reiniciar hasta que la ingesta oral del paciente se reanude y la función renal se haya evaluado como normal.

*Consumo de Alcohol:* se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes, por lo tanto, deberán ser advertidos

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.  
*[Signature]*  
INES ADRIANA GARCIA  
PROFESORA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.  
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
PROFESOR  
COLOMBIANO  
M.D. 1970



sobre el excesivo consumo de alcohol, agudo o crónico, mientras se los trata con **MIGLEN MET**

*Disfunción Hepática:* como la disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, **MIGLEN MET** debe en general evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

*Niveles de Vitamina B12:* en estudios clínicos controlados de Metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos previamente normales de vitamina B12, sin manifestación clínica, en aproximadamente el 7% de los pacientes.

Tal disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de B12 a partir del complejo de factor intrínseco-B12, esta sin embargo muy raramente asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible al discontinuar con la metformina o la suplementación con vitamina B12.

La medición de los parámetros hematológicos en forma anual es recomendable en pacientes que toman **MIGLEN MET** y cualquier anomalía aparente debe investigarse y tratarse adecuadamente (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de metformina y Pruebas de laboratorio). Algunas personas (con consumo o absorción inadecuados de calcio o vitamina B12) parecen tener predisposición a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B12 sérica en intervalos de 2 a 3 años pueden ser útiles.

*Cambios en el Estado Clínico de Pacientes con Diabetes Tipo 2 Previamente Controlada:* un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada que toma **MIGLEN MET** y desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedades vagas y poco definidas) debe ser evaluado enseguida para buscar pruebas de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación deberá incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si así se indica, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce acidosis en cualquiera de sus formas, se debe discontinuar de inmediato **MIGLEN MET** y se deben iniciar las medidas correctivas adecuadas (ver Advertencias, clorhidrato de metformina).

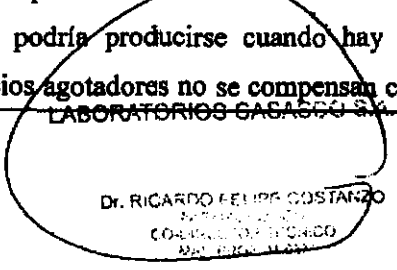
*Hipoglucemia:* La hipoglucemia no se produce en pacientes tratados con metformina sola en condiciones habituales de uso, pero podría producirse cuando hay un deficiente consumo calórico, cuando los ejercicios agotadores no se compensan con

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.



INES ADRIANA GARCIA  
ABOGRADA



Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO



suplementos calóricos, o durante el uso concomitante de agentes hipoglucemiantes (como Sulfonilureas o Insulina) o etanol. Los pacientes mayores, debilitados o desnutridos y los que tienen insuficiencia suprarrenal o pituitaria o intoxicación con alcohol son particularmente vulnerables a sufrir efectos hipoglucemiantes.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes mayores y en personas que toman bloqueantes beta-adrenérgicos.

**Pérdida del Control de Glucosa en Sangre:** cuando un paciente estabilizado con un régimen diabético se expone a una situación de estrés, como fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir una pérdida temporaria del control glucémico. En esos casos, puede ser necesario discontinuar **MIGLEN MET** y provisoriamente administrar Insulina. El tratamiento con **MIGLEN MET** puede reiniciarse después de resolver el episodio agudo.

**Análisis de Laboratorio:** se deben determinar periódicamente la glucemia en ayunas y A1C para monitorear el control glucémico y la respuesta terapéutica a **MIGLEN MET**.

Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con **MIGLEN MET** en todos los pacientes y luego, periódicamente, a criterio del médico (ver Precauciones, Generales: clorhidrato de pioglitazona y Reacciones Adversas, Niveles de transaminasas séricas).

Se debe realizar un monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina-hematocrito y los índices de hematíes) y de la función renal (creatinina sérica) al menos una vez al año. Aunque raramente se han observado casos de anemia megaloblástica con el tratamiento con metformina, si se observara, se deberá excluir la deficiencia de vitamina B12.

**Información para Pacientes:** los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de atenerse a las instrucciones de dieta, programa de ejercicios regulares y estudios periódicos de glucosa en sangre y A1C. Durante los periodos de estrés, como fiebre, trauma, infección o cirugía, los requisitos de medicación pueden cambiar, y se debe recordar a los pacientes que consulten a su médico de inmediato.

Se deben explicar a los pacientes los riesgos de acidosis láctica, sus síntomas y los factores que predisponen a su desarrollo, según lo descrito en Advertencias, Clorhidrato de metformina y Precauciones, Generales: Clorhidrato de metformina.

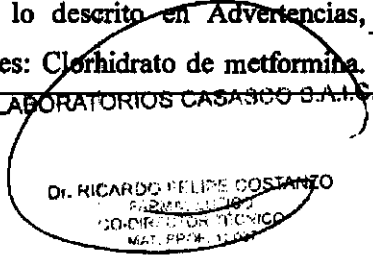
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.



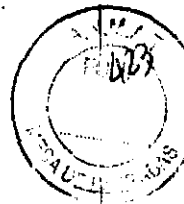
INÉS ADRIANA GARCÍA  
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.



Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
COORDINADOR TÉCNICO  
MAT. PROF. UNIV.

5563



Se debe aconsejar a los pacientes que deben discontinuar **MIGLEN MET** de inmediato y notificar enseguida a su médico si se produjeran hiperventilación, mialgia, malestar, somnolencia inusual u otros síntomas inexplicables no específicos.

Los síntomas gastrointestinales son comunes durante el inicio del tratamiento con metformina y se pueden producir durante el inicio del tratamiento con **MIGLEN MET**; sin embargo, los pacientes deben consultar a su médico si desarrollan síntomas inexplicables. Aunque no haya probabilidad de que los síntomas gastrointestinales que se producen después de la estabilización se relacionen con los fármacos, si se producen estos síntomas se evaluarán para determinar si se pueden deber a acidosis láctica u otra enfermedad grave.

Los pacientes deben ser asesorados contra el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, mientras reciben **MIGLEN MET**.

Los pacientes que experimenten un aumento inusualmente rápido de peso o edema o que desarrollen problemas respiratorios o demás síntomas de insuficiencia cardíaca mientras toman **MIGLEN MET** deben de inmediato informar estos síntomas a su médico.

Los pacientes deben ser informados de que se realizarán análisis de sangre para monitorear la función hepática antes del comienzo del tratamiento y posteriormente en forma periódica a criterio del médico. Los pacientes deben consultar al médico en caso de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura inexplicables.

Los pacientes deben ser informados sobre la importancia de los estudios regulares de la función renal y parámetros hepatológicos durante el tratamiento con **MIGLEN MET**.

El tratamiento con una tiazolidinediona, que es el principio activo pioglitazona del comprimido de **MIGLEN MET**, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias.

Como resultado, estas pacientes pueden tener mayor riesgo de embarazo durante el tratamiento con **MIGLEN MET**. Por lo tanto, se debe recomendar a estas mujeres premenopáusicas los métodos adecuados de anticoncepción. Este posible efecto no ha sido investigado en estudios clínicos por lo tanto se desconoce la frecuencia.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
COORDINADOR MEDICO



5563



El tratamiento hipoglucemiante combinado puede causar hipoglucemia. Cuando se comienza a administrar el MIGLEN MET se deben explicar al paciente los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo.

Los pacientes debes tomar MIGLEN MET según prescripción médica y se les debe indicar que sólo el médico puede indicar cambios en la dosis.

**Interacciones medicamentosas**

*Clorhidrato de pioglitazona:* los estudios de interacciones medicamentosas in vivo sugirieron que la pioglitazona puede ser un inductor débil de sustrato de la isoforma 3<sup>a</sup> del CYP450. Un inhibidor enzimático de la CYP2C8 (como el gemfibrozil), puede aumentar significativamente el AUC de la pioglitazona y un inductor enzimático de la CYP2C8 (como la rifampicina) puede disminuir significativamente el AUC de la pioglitazona. Por lo tanto, si se administra un inductor o un inhibidor de la CYP2C8 durante el tratamiento con pioglitazona, pueden ser necesario cambios en el tratamiento de la diabetes, basados en la respuesta clínica (ver Farmacología Clínica, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona)

*Clorhidrato de metformina*

*Furosemida:* Un estudio de interacción entre la metformina y la furosemida, en una única dosis en sujetos sanos, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C<sub>max</sub> sanguínea y plasmática de la metformina en un 22% y el AUC sanguíneo en un 15%, sin cambios significativos en el clearance renal de metformina. Al administrarse con metformina, la C<sub>max</sub> y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se lo administro sola y la vida media terminal disminuyo un 32%, sin cambios significativos en el clearance renal de furosemida. No hay información disponible sobre la interacción de metformina y furosemida coadministradas en forma crónica.

*Nifedipina:* un estudio de interacción entre la metformina y la nifedipina, administradas en una única dosis a voluntarios sanos normales demostró que la codministración de nifedipina aumentó la cantidad excretada en orina. No se vieron afectados la vida media y el T<sub>max</sub>, la nifedipina parece mejorar la absorción de la metformina. La metformina tuvo mínimos efectos sobre la nifedipina.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A. de C.V.

INES ADRIANA GARCIA  
AD. TRATAM.

LABORATORIOS CASASCO S.A. de C.V.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
COORDINADOR TÉCNICO  
MAY. 2008



**Fármacos Catiónicos:** los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, ranitidina, triamtirene, trimetoprima y vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen potencial de interactuar con la metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre la metformina y la cimetidina oral se ha observado en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas y múltiples en los estudios de interacción entre la metformina y la cimetidina, con un aumento del 60% de las concentraciones plasmáticas y sanguíneas máximas de metformina o un aumento del 40% en el AUC de metformina en sangre y plasma. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis únicas. La metformina no afectó la farmacocinética de la cimetidina. Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para la cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y ajustar la dosis de... y/o del fármaco que interfiera en aquellos pacientes que tomen medicaciones catiónicas que se eliminen a través del sistema secretor tubular renal proximal.

**Otros:** ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden causar una pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, Estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran tales fármacos a un paciente que toma **MIGLEN MET** el paciente debe ser observado minuciosamente para mantener un control glucémico adecuado. En pacientes sanos, la farmacocinética de la metformina y el propranolol y la metformina y el ibuprofeno no se vio afectada por la coadministración en estudios de interacción de las dosis únicas. La metformina se une mínimamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con los fármacos que tienen un alto grado de unión a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

**Embarazo:** como la formación actual sugiere que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de anomalías congénitas, como también aumento de la mortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan administrar insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más normales posible. No debe usarse **MIGLEN**

rab

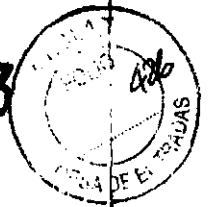
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

*[Handwritten Signature]*  
 INES ABRIANA GARCIA  
 INGENIERA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

*[Handwritten Signature]*  
 Dr. RICARDO FERRER COSTANZO  
 FARMACÓLOGO  
 COORDINADOR TÉCNICO  
 1940 10 11 1957

5563



**MET** durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con... o sus componentes individuales. No se realizaron estudios con animales con los productos combinados en **MIGLEN MET**.

Lactancia: no se han realizado estudios con los componentes combinados de **MIGLEN MET**. No se conoce si la pioglitazona y/o metformina se excretan en la leche materna como muchos fármacos sí lo hacen, **MIGLEN MET** no debe administrarse a mujeres que están amamantando. Si se descontinúa **MIGLEN MET**, y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa en sangre, debe considerarse la posibilidad de tratar a la madre con insulina.

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad ni la eficacia de **MIGLEN MET** en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Clorhidrato de pioglitazona: aproximadamente 500 pacientes de los estudios clínicos controlados con placebo que se realizaron con pioglitazona, eran de 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la eficacia y la seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes.

Clorhidrato de metformina: los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si respondían en forma diferente de los más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los mayores y los más jóvenes. Se sabe que la metformina se elimina por vía renal y que el riesgo de reacciones adversas graves al fármaco es mayor en los pacientes con disfunción renal. **MIGLEN MET** sólo se debe usar en pacientes con función renal normal (ver Contraindicaciones, Advertencias, clorhidrato de metformina y Farmacología Clínica, Poblaciones especiales). Como la vejez está asociada a una reducción de la función renal, **MIGLEN MET** debe usarse con precaución a medida que la edad es más avanzada. Se debe tener cuidado en la sección de dosis y se debe realizar en un monitoreo regular y minucioso de la función renal. Generalmente los pacientes mayores no deben recibir la dosis máxima de **MIGLEN MET** (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina, y Dosis y Administración).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad: no se han llevado a cabo

LABORATORIOS GASASCO S.A. S.C.

LABORATORIOS GASASCO S.A. S.C.

INES ARIANA GARCIA

Dr. RICARDO FELIPE OSTANZO  
FARMACIA  
CO-ORDINADOR TECNICO

rab



estudios con **MIGLEN MET** en animales. Los datos con los que se cuenta, provienen de estudios realizados con cada una de las dos drogas por separado.

Durante la evolución prospectiva de la citología urinaria con más de 1.800 pacientes tratados con pioglitazona en estudios clínicos de hasta un año de duración, no se identificaron nuevos casos de tumores de vejiga. En dos estudios de 3 años de duración de los cuales se comparo pioglitazona contra placebo o contra glibuida, hubo 16/3656 (0,44%) reportes de cáncer de vejiga en pacientes que recibieron pioglitazona, comparado con 5/3679 (0,14%) en pacientes que no la recibieron.

Luego de excluir a los pacientes en quienes la exposición a la droga en estudio hubiese sido menor a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis (0,16%) casos en el grupo de pioglitazona, y dos (0,05%) en el de placebo. El clorhidrato de pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, incluyendo el ensayo bacteriano de Ames, el estudio de mutación genética de células de mamíferos (CHO/HPRT y AS52/XPRT), el estudio de citogenética *in Vitro* usando células CHL, un estudio de síntesis de ADN no programada, y un estudio *in vivo* de micronúcleos.

**Clorhidrato de metformina:** no hubo evidencia de potencial mutagénico de la metformina en los siguientes estudios *in Vitro*: Estudio de Ames (*S. typhimurium*), estudio de mutación genética (células de linfoma de ratón) o estudios de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados del estudio de micronúcleos de ratón *in vivo* fueron también negativos.

**Reacciones adversas:** más de 8.500 pacientes con diabetes tipo 2, han sido tratados con pioglitazona, en estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego. Estos incluyen 2.605 pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2 tratados con pioglitazona del estudio PROactive. Más de 6.000 pacientes han sido tratados durante seis meses o más y más de 4.5000 pacientes por un año o más. Más de 3.000 pacientes han recibido pioglitazona durante un mínimo de dos años. Los eventos adversos más comunes informados en al menos un 5% de pacientes en un estudio clínico controlado de 16 semanas de duración realizado con placebo más metformina y pioglitazona 30 mg más metformina fueron infección respiratoria alta (15,6% y 15,5%), diarrea, (6,3% y 4,8%), edema combinado y periférico (2,5% y 6,0%) y cefaleas (1,9% y 6,0%), respectivamente.

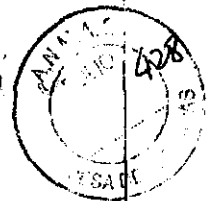
rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA  
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIX COSTANZO  
FARMACÓLOGO  
ESPECIALISTA EN FARMACOCINÉTICA  
Y FARMACODINÁMICA



La incidencia y el tipo de eventos adversos informados en al menos 5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento combinado del estudio de 24 semanas en el cual se compararon pioglitazona 30 mg con metformina y pioglitazona 45 mg con metformina se muestran en la tabla 3; el índice de reacciones adversas que dieron origen a la discontinuación del estudio entre los dos grupos de tratamiento fue 7,8% y 7,7%, respectivamente.

**Tabla 1. Efectos adversos informados en  $\geq$  5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento durante el estudio de 24 semanas**

Evento adverso Término preferido	Pioglitazona 30 mg + metformina N=411 N (%)	Pioglitazona 45 mg+ metformina N=416 N(%)
Infección respiratoria alta	51 (12,4)	56 (13,5)
Diarrea	24 (5,8)	20 (4,8)
Náuseas	24 (5,8)	15 (3,6)
Cefaleas	19 (4,6)	22 (5,3)
Infección urinaria	24 (5,8)	22 (5,3)
Sinusitis	18 (4,4)	21 (5,0)
Mareos	22 (5,4)	20 (4,8)
Edema de miembros inferiores	12 (2,9)	47 (11,3)
Aumento de peso	12 (2,9)	28 (6,7)

La mayoría de los eventos clínicos adversos fueron similares entre los grupos tratados con pioglitazona en combinación con metformina y los tratados con pioglitazona como monoterapia. Otros eventos adversos informados en al menos el 5% de los pacientes en estudios clínicos controlados de monoterapia con pioglitazona y placebo incluyeron mialgia (2,7% y 5,4%), trastornos dentales (2,3% y 5,3%), diabetes mellitus agravada (8,1% y 5,1%) y faringitis (0,8% y 5,1%) respectivamente.

En estudios doble ciego realizados en EE.UU. se informó anemia en  $\leq$  de los pacientes tratados con pioglitazona más metformina (ver Precauciones, Generales, clorhidrato de pioglitazona). En estudios de monoterapia, se informó edema en el 4,8% (con dosis desde 7,5 mg a 45 mg) de los pacientes tratados con pioglitazona versus 1,2% de pacientes con placebo. La mayoría de estos eventos se consideraron leves o moderados en cuanto a su intensidad (ver Precauciones, Generales: clorhidrato de pioglitazona).

#### Sobredosificación

*Clorhidrato de pioglitazona:* durante estudios clínicos controlados, se informó un

LABORATORIOS CASALCO S.A.S.

LABORATORIOS CASALCO S.A.S.

INES ADRIANA GARCIA  
APODEADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
COORDINADOR TÉCNICO  
MATE. PROF. 11.037





*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-000140-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5563, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIGLEN MET

Nombre/s genérico/s: PIOGLITAZONA CLORHIDRATO + METFORMINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS CASASCO SAIC: BOYACA 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIGLEN MET.

Clasificación ATC: A10BG A01BA.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 QUE YA ESTAN SIENDO TRATADOS CON UNA COMBINACION DE PIOGLITAZONA Y METFORMINA O CUYA DIABETES NO ESTA SIENDO ADECUADAMENTE CONTROLADA CON METFORMINA SOLAMENTE O PARA AQUELLOS PACIENTES QUE HAN RESPONDIDO INICIALMENTE A LA PIOGLITAZONA Y NECESITAN UN MEJOR CONTROL DE LA GLUCEMIA. EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERA INCLUIR ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, DISMINUCION DE PESO SEGUN SEA NECESARIO Y EJERCICIO. ESTOS ESFUERZOS SON IMPORTANTES NO SOLO EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 SINO TAMBIEN PARA MANTENER LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Concentración/es: 500 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12,32 mg, TALCO 5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 102,543 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2,8 mg, POVIDONA K 30 1 mg, CROSPVIDONA 53,9 mg, BIOXIDO DE TITANIO 5,2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 6 mg, MANITOL 30,8 mg, COPOVIDONA 53,9 mg.





*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.

Proteger de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIGLEN MET.

Clasificación ATC: A10BG A01BA.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 QUE YA ESTAN SIENDO TRATADOS CON UNA COMBINACION DE PIOGLITAZONA Y METFORMINA O CUYA DIABETES NO ESTA SIENDO ADECUADAMENTE CONTROLADA CON METFORMINA SOLAMENTE O PARA AQUELLOS PACIENTES QUE HAN RESPONDIDO INICIALMENTE A LA PIOGLITAZONA Y NECESITAN UN MEJOR CONTROL DE LA GLUCEMIA. EL



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 TAMBIEN DEBERA INCLUIR ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, DISMINUCION DE PESO SEGUN SEA NECESARIO Y EJERCICIO. ESTOS ESFUERZOS SON IMPORTANTES NO SOLO EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA DIABETES TIPO 2 SINO TAMBIEN PARA MANTENER LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Concentración/es: 850 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15 mg de PIOGLITAZONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg, PIOGLITAZONA CLORHIDRATO 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg, TALCO 10 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 99,463 mg, POLIETILENGLICOL 6000 5,6 mg, POVIDONA K 30 2 mg, CROSPVIDONA 84 mg, BIOXIDO DE TITANIO 10,4 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 12 mg, MANITOL 48 mg, COPOVIDONA 84 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 2 ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

*As*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N° **56395**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **15 AGO 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5563**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.