



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1493

BUENOS AIRES, 06 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020032-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CERELUC MET / PIOGLITAZONA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 15 mg - 500 mg; 15 mg - 850 mg, aprobada por Certificado N° 55.775.

5,

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9 5



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1493

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CERELUC MET / PIOGLITAZONA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 15 mg - 500 mg; 15 mg - 850 mg, aprobada por Certificado N° 55.775 y Disposición N° 5074/10, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 53 a 106.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5074/10 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1493

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.775 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020032-12-0

DISPOSICIÓN N° 1493

nc

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1493** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.775 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CERELUC MET / PIOGLITAZONA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 15 mg - 500 mg; 15 mg - 850 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5074/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020315-09-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 5074/10.-	Prospectos de fs. 53 a 106, corresponde desglosar de fs. 53 a 70.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 55.775 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{06 MAR 2013}....., del
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020032-12-0

DISPOSICIÓN N° **1493**

nc

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

PROYECTO DE PROSPECTO

CERELUC® MET
PIOGLITAZONA - METFORMINA
 Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS**15/500**

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de metformina	500	mg
Clorhidrato de pioglitazona (equivalente a 15 mg de pioglitazona)	16,53	mg
Lauril sulfato de sodio	1,08	mg
Silice coloidal	1,8	mg
Lactosa	72	mg
Glicolato sódico de almidón	21,6	mg
Estearato de magnesio	3,6	mg
Celulosa microcristalina	77,07	mg
Opadry YS1-7003	21,6	mg
Laca aluminica D&C amarillo N°10 (amarillo quinolina)	0,015	mg
Laca aluminica FD&C azul N°1 (azul brillante)	0,012	mg

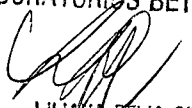
15/850

Clorhidrato de metformina	850	mg
Clorhidrato de pioglitazona (equivalente a 15 mg de pioglitazona)	16,53	mg
Lauril sulfato de sodio	1,2	mg
Silice coloidal	3	mg
Lactosa	96	mg
Glicolato sódico de almidón	36	mg
Estearato de magnesio	6	mg
Celulosa microcristalina	146,27	mg
Opadry YS1-7003	36	mg
Laca aluminica D&C amarillo N°10 (amarillo quinolina)	0,025	mg
Laca aluminica FD&C azul N°1 (azul brillante)	0,02	mg

ACCION TERAPEUTICA

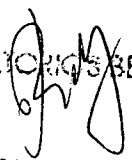
La pioglitazona es un agente antidiabético oral del grupo tiazolidindiona, cuyo mecanismo de acción se basa en disminuir la resistencia a la insulina en la periferia (músculo y tejido adiposo) y en el hígado, lo que resulta en un aumento de la remoción de glucosa dependiente de la insulina y en una disminución de la salida de glucosa del hígado por inhibición de la gluconeogénesis hepática.

LABORATORIOS BETA S.A.


 LILIANA BELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 5932 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASSON
 APUDERADO N° 12.145

La metformina es un agente antidiabético que disminuye la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación y utilización periférica de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales; ver **PRECAUCIONES**) y no produce hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina no cambia, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina a lo largo de todo el día pueden disminuir.

INDICACIONES

CERELUC® MET está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 que ya están siendo tratados con la combinación de pioglitazona y metformina, en aquellos cuya diabetes no está adecuadamente controlada solo con metformina o en pacientes que han respondido inicialmente a la monoterapia con pioglitazona y requieren control glucémico adicional.

El manejo de la diabetes tipo 2 debe incluir también el consejo nutricional, la reducción de peso, según sea necesario, y el ejercicio. Estas medidas son importantes para mantener la eficacia del tratamiento medicamentoso.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no es un secretagogo de insulina sino que es un agonista potente y altamente selectivo del receptor peroxisómico gama activado por proliferador (PPAR γ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina, tales como: el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ modula la transcripción de varios genes que responden a la insulina, involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Dado que la pioglitazona aumenta los efectos de la insulina circulante, no disminuye la glucemia en modelos animales que carecen de insulina endógena.

Los estudios clínicos demuestran que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes resistentes a la misma. La pioglitazona aumenta la respuesta celular a la insulina, aumenta la remoción de glucosa dependiente de insulina, mejora la sensibilidad hepática a la insulina y mejora la homeostasis de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2, la disminución de la resistencia a la insulina que produce la pioglitazona da como resultado menores concentraciones de glucosa en sangre, menores niveles de insulina plasmática y menores valores de HbA_{1c}. Según los resultados de un estudio abierto, la disminución de la glucosa inducida por la pioglitazona persiste durante al menos un año.

La metformina es un antihiperglucemiante oral de la familia de las biguanidas. Disminuye la glucemia en los pacientes diabéticos debido a: un aumento de la captación y utilización de glucosa por el tejido muscular y adiposo en presencia de insulina, inhibición de la gluconeogénesis hepática y disminución de la absorción intestinal de la glucosa. La metformina no estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia (excepto en circunstancias especiales; ver **PRECAUCIONES**), y reduce el sobrepeso del diabético obeso debido a que disminuye los niveles altos de insulina. Además, ejerce un efecto lipolítico y reduce la sensación de hambre. Tiene una acción reductora de los lípidos plasmáticos, principalmente de los triglicéridos. La metformina

LABORATORIOS BETA S.A.


 LIDIA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19145



mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucemia basal y posprandial.

En estudios clínicos controlados, la pioglitazona en combinación con metformina tuvo un efecto aditivo sobre el control glucémico.

En los ensayos clínicos con pioglitazona se incluyeron pacientes con anormalidades lipídicas. Los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron una disminución de la concentración plasmática media de triglicéridos y un aumento de la concentración media de colesterol HDL, sin mostrar cambios consistentes en la concentración media de colesterol total y LDL. Resultados similares se observaron en estudios de terapia combinada con pioglitazona y metformina.

Farmacocinética

Pioglitazona

Luego de la administración oral en ayunas, la pioglitazona comienza a ser dosable en suero dentro de los 30 minutos y la concentración máxima se observa dentro de las 2 horas (T_{max}). Los alimentos retardan ligeramente el T_{max} a 3 - 4 horas, pero no alteran la magnitud de la absorción.

Las concentraciones séricas de pioglitazona total (pioglitazona más metabolitos activos) permanecen elevadas 24 horas después de dosis diarias únicas. Las concentraciones séricas en estado estacionario tanto de pioglitazona como de pioglitazona total se alcanzan dentro de los 7 días. En estado estacionario, 2 de los metabolitos farmacológicamente activos de la pioglitazona, los metabolitos III (M-III) y IV (M-IV), alcanzan concentraciones séricas iguales o mayores que las de pioglitazona. La concentración sérica máxima (C_{max}), el área bajo la curva (AUC) y la concentración sérica mínima (C_{min}) tanto de pioglitazona como de pioglitazona total aumentan proporcionalmente con dosis entre 15 y 30 mg por día.

El volumen de distribución aparente medio de la pioglitazona, luego de la administración de una dosis única es de $0,63 \pm 0,41$ (media \pm DS) l/kg de peso corporal. La pioglitazona posee una elevada unión a las proteínas séricas (mayor a 99%), principalmente a la albúmina. También se une a otras proteínas séricas con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M-IV tienen también una elevada ligadura proteica (mayor a 98%), especialmente a la seroalbúmina.


La pioglitazona es ampliamente metabolizada por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente a conjugados glucurónidos o sulfatos. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxi-derivados de pioglitazona) y el M-III (ceto-derivado de pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2.

En estado estacionario, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2, la pioglitazona comprende aproximadamente 30 a 50% de las concentraciones séricas máximas totales y 20 a 25% del AUC total.

Las principales isoformas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo hepático de la pioglitazona son CYP2C8 y CYP3A4 con la contribución de varias de otras isoformas, incluso la principalmente extrahepática CYP1A1. El ketoconazol inhibe hasta un 85% el metabolismo de la pioglitazona *in vitro* a concentraciones equimolares. La pioglitazona no inhibe la actividad del P450 cuando se incuba con microsomas hepáticos humanos. La relación 6 β -hidroxicortisol/cortisol urinaria medida en pacientes tratados con pioglitazona indica que ésta no es un inductor fuerte de CYP3A4.

Luego de la administración oral de pioglitazona, aproximadamente 15 a 30% se recupera en orina. La droga se excreta principalmente como metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayor

LABORATORIOS BETA S.A.


 DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.145

parte de la dosis oral se excreta en la bilis, ya sea sin cambios o como metabolitos, y se elimina en las heces.

La vida media sérica promedio de la pioglitazona y la pioglitazona total oscila entre 3 y 7 horas, y entre 16 y 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene una depuración aparente (CL/F) que se calcula en 5 a 7 l/h.

Metformina

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de metformina administrados en ayunas es de aproximadamente 50 – 60%. Los estudios de administración oral de comprimidos en dosis de 500 a 1.500 mg y de 850 a 2.250 mg indican que existe falta de proporcionalidad de dosis con el incremento de las dosis, debido a la disminución de la absorción. Los alimentos reducen la magnitud y retardan ligeramente la absorción de metformina, como lo indican una concentración plasmática máxima 40% menor, un AUC 25% menor y una prolongación de 35 minutos en el T_{max} luego de administrar un comprimido de 850 mg con alimentos en comparación con la misma dosis en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de este fenómeno.

El volumen de distribución aparente de la metformina luego de dosis únicas de 850 mg promedió los 654 ± 358 l. La unión a proteínas de la metformina es despreciable. La metformina penetra en los eritrocitos, probablemente en función del tiempo. Con los esquemas de dosificación habituales las concentraciones del estado estacionario se alcanzan en 24 a 48 horas y son generalmente inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. Durante los ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina no excedieron 5 $\mu\text{g/ml}$, aun en dosis máximas.

En estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales se demostró que la metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria es un compartimiento de distribución.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Pioglitazona

La vida media de eliminación sérica de pioglitazona, M-III y M-IV permanece sin cambios en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/minuto) a severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/minuto) en comparación con sujetos normales.

Metformina

En pacientes con función renal disminuida (según el clearance de creatinina), la vida media plasmática de la metformina se prolonga y la depuración renal disminuye en proporción con la reducción del clearance de creatinina (ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**). Dado que la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, CERELUC® MET está también contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Pioglitazona

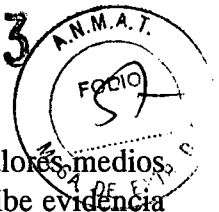
En comparación con controles normales, los individuos con disminución de la función hepática (Child-Pugh Grado B/C) tienen una reducción de aproximadamente un 45% en las concentraciones

LABORATORIOS BETA S.A.

MARÍA CELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9963 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 15.145



máximas promedio de pioglitazona y pioglitazona total, pero ningún cambio en los valores medios del AUC. No se debe iniciar el tratamiento con CERELUC® MET si el paciente exhibe evidencia clínica de enfermedad hepática activa o tiene niveles séricos de transaminasas (ALT) que exceden 2,5 veces el límite normal superior (ver **PRECAUCIONES**).

Metformina

No se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en sujetos con insuficiencia hepática.

Ancianos

Pioglitazona

En sujetos ancianos sanos, las concentraciones séricas máximas de pioglitazona y pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores del AUC y de la vida media terminal son ligeramente mayores que los de adultos jóvenes. Estos cambios no son de una magnitud que se pueda considerar como clínicamente relevante.

Metformina

Datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos ancianos sanos sugieren que la depuración plasmática disminuye, la vida media se prolonga y la C_{max} aumenta en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con la edad se debe principalmente al cambio en la función renal.

No se debe iniciar el tratamiento con CERELUC® MET en pacientes de 80 años o más de edad sin haber demostrado mediante la determinación del clearance de creatinina que la función renal no está disminuida (ver **ADVERTENCIAS Y POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Niños

Pioglitazona

No hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica.

Metformina

Luego de la administración oral de un comprimido de 500 mg de metformina junto con alimentos, la media geométrica de la C_{max} y el AUC de metformina difirieron en menos del 5% entre pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 (de 12 a 16 años de edad) y adultos jóvenes de sexo y peso concordantes (20 a 45 años de edad), todos con función renal normal.

Sexo

Pioglitazona

La media de los valores de C_{max} y AUC aumentan 20 a 60% en mujeres. En ensayos clínicos controlados, las disminuciones de la HbA_{1c} a partir del valor basal fue generalmente mayor para las mujeres que para los varones (promedio de la diferencia media en HbA_{1c} 0,5%). No obstante, no se recomienda ningún ajuste de dosis basado solamente en el sexo.

Metformina


Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difieren significativamente en sujetos normales y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se los analiza de acuerdo al sexo. Del mismo modo, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Raza

Pioglitazona

No hay datos farmacocinéticos disponibles en distintos grupos étnicos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9989 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Metformina

No se han realizado estudios de parámetros farmacocinéticos de acuerdo a la raza con metformina. En estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue similar en los pacientes blancos, negros e hispanicos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

General

El uso de terapia antihiper glucémica para el manejo de la diabetes tipo 2 debe ser individualizado sobre la base de la efectividad y tolerancia, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 45 mg de pioglitazona y 2.550 mg de metformina.

Recomendaciones de dosificación

La selección de la dosis inicial de CERELUC® MET se debe hacer teniendo en cuenta el régimen de pioglitazona y metformina que el paciente está recibiendo actualmente. Luego de comenzar con CERELUC® MET o cuando se aumenta la dosis, los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados para detectar eventos relacionados con retención de líquido (ver **ADVERTENCIAS**). CERELUC® MET debe ser administrado en dosis divididas con las comidas para reducir los efectos colaterales asociados con la metformina.

Dosis inicial en pacientes inadecuadamente controlados con monoterapia de metformina

Sobre la base de la dosis inicial usual de pioglitazona (15 – 30 mg diarios), puede comenzarse el tratamiento con CERELUC® MET con 1 comprimido de 15/500 ó 15/850, 1 ó 2 veces al día, ajustados gradualmente luego de evaluar la respuesta terapéutica.

Dosis inicial en pacientes que respondieron inicialmente a la monoterapia con pioglitazona y requieren control glucémico adicional

Sobre la base de la dosis inicial habitual de metformina (500 mg, 2 veces al día, u 850 mg, 1 vez al día), el tratamiento con CERELUC® MET puede comenzarse con un comprimido de 15/500, 2 veces al día, ó 15/850, 1 vez al día, ajustados gradualmente luego de evaluar la respuesta terapéutica.

Dosis inicial en pacientes que reciben terapia combinada con pioglitazona más metformina en comprimidos separados

Se puede comenzar el tratamiento con CERELUC® MET ya sea con los comprimidos de 15/500 ó 15/850 según la dosis de pioglitazona y metformina que el paciente venía tomando.


No se han realizado específicamente estudios para examinar la seguridad y eficacia de CERELUC® MET en pacientes previamente tratados con otros hipoglucemiantes orales que pasan a recibir CERELUC® MET. Cualquier cambio en la terapia de la diabetes tipo 2 debe ser llevado a cabo cuidadosamente y con un seguimiento adecuado, ya que pueden ocurrir cambios en el control glucémico.

Se debe esperar un tiempo suficiente para evaluar si la respuesta terapéutica es apropiada. Idealmente, la respuesta debe ser evaluada usando la HbA_{1c}, que es un mejor indicador del control glucémico a largo plazo que la glucemia en ayunas sola. La HbA_{1c} refleja la glucemia a lo largo de los últimos 2 a 3 meses. Se recomienda que los pacientes sean tratados con CERELUC® MET durante un tiempo adecuado para evaluar el cambio de la HbA_{1c} (8 – 12 semanas), a no ser que la glucemia en ayunas se deteriore.

Poblaciones especiales

No se recomienda el uso de CERELUC® MET durante el embarazo o en pacientes pediátricos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9939 - Libro 8 - Folio 35


LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



La dosis inicial y de mantenimiento de CERELUC® MET debe ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido a la posible reducción de la función renal en esta población. Todo ajuste de dosis debe ser precedido de una evaluación cuidadosa de la función renal. En general, en los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos no se debe usar la dosis máxima de CERELUC® MET. La vigilancia de la función renal es necesaria para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con metformina (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

No se debe iniciar el tratamiento con CERELUC® MET si el paciente exhibe evidencia clínica de enfermedad hepática activa o tiene niveles séricos de transaminasas (ALT) que exceden 2,5 veces el límite normal superior (ver **PRECAUCIONES**). Se recomienda evaluar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con CERELUC® MET y luego periódicamente.

Dosis máxima recomendada

La dosis máxima recomendada en pacientes tratados con CERELUC® MET es de 45 mg de pioglitazona y 2.550 mg de metformina.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado iniciar el tratamiento con CERELUC® MET en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (ver **ADVERTENCIAS**). Además, CERELUC® MET está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad o disfunción renal (nivel de creatinina sérica: $\geq 1,5$ mg/dl [hombres], $\geq 1,4$ mg/dl [mujeres] o clearance de creatinina anormal), que puede también ser el resultado de situaciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).
2. Hipersensibilidad conocida a la pioglitazona, a la metformina o a cualquier componente del producto.
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

CERELUC® MET debe ser suspendido transitoriamente en pacientes que van a ser sometidos a estudios radiológicos que involucran la administración intravascular de material de contraste yodado, ya que tales productos pueden producir una alteración aguda de la función renal (ver **PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Pioglitazona

Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidindionas

Las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

1. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA III o IV).
2. La administración de tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de éstas con otros fármacos) requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA BELSA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9939 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

Si se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase II de la NYHA, CERELUC® MET debe iniciarse a la dosis mínima aprobada. Si es necesario aumentar luego la dosis, se lo debe hacer gradualmente luego de varios meses de tratamiento con control cuidadoso del aumento del peso, edema o signos y síntomas de exacerbación de la insuficiencia cardíaca.

Metformina

Acidosis láctica

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,08 casos/1.000 paciente-año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1.000 paciente-año). Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto la enfermedad renal intrínseca como la hipoperfusión renal, frecuentemente en un escenario de múltiples problemas médico/quirúrgicos y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, particularmente aquéllos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo incrementado de presentar acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, problemas en los electrolitos con un aumento del *anión gap*, y un aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada entre las causas de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles de metformina en plasma > 5 µg/ml. La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero muy seria que puede ocurrir durante el tratamiento con metformina; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y siempre que haya una hipoperfusión e hipoxemia significativa de los tejidos. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente.

CERELUC® MET debe ser discontinuado rápidamente en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis, en caso de disfunción hepática y temporariamente en forma previa a cualquier estudio radiológico con contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico (ver también **PRECAUCIONES**).

Los niveles de lactato en plasma venoso, en ayunas, por arriba del límite superior normal pero menor que 5 mmol/l en pacientes que estén tomando CERELUC® MET, no necesariamente indican acidosis láctica inminente y posiblemente puedan ser explicados por otros mecanismos tales como una diabetes mal controlada y obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en la manipulación de las muestras (ver **PRECAUCIONES**).

Se debe sospechar la aparición de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica y falta de evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La aparición de la acidosis láctica generalmente es sutil y acompañada solamente por síntomas no específicos tales como: malestar, mialgias, problemas respiratorios, somnolencia y malestar abdominal inespecífico. La presencia de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes debe ser asociada con una acidosis más marcada. El paciente debe informar a su médico inmediatamente si ocurren estos síntomas (ver también **PRECAUCIONES**).

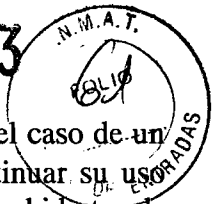
LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL

FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. En el caso de un paciente con acidosis láctica que esté tomando CERELUC® MET, se debe discontinuar su uso inmediatamente y tomar medidas de soporte rápidamente. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda efectuar rápidamente diálisis a fin de corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Tal manejo generalmente provoca una rápida reversión de los síntomas y recuperación (ver también **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**).

Existe un leve aumento del riesgo de padecer cáncer de vejiga en los pacientes que reciben pioglitazona. No deberán recibir pioglitazona: pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga o hematuria en la que aún no se diagnostique la causa. Se deberán controlar los pacientes cada 3 a 6 meses y si no hay respuesta terapéutica deberá suspenderse el medicamento. Descartar otros factores de riesgo: edad, tabaco, exposición a fármacos y tóxicos previo al inicio de tratamiento con pioglitazona. En los pacientes añosos considerar la menor dosis efectiva posible.

PRECAUCIONES

Pioglitazona

La pioglitazona ejerce su efecto hipoglucemiante exclusivamente en presencia de insulina. Por lo tanto, la pioglitazona no debe emplearse 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 tener riesgo de hipoglucemia; es posible que sea necesario reducir la dosis de la medicación concomitante.


Ovulación: en pacientes premenopáusicas anovulatorias, el tratamiento con tiazolidindionas, incluyendo pioglitazona, puede resultar en la reaparición de la ovulación, al mejorar la sensibilidad a la insulina. Estas pacientes pueden alcanzar el embarazo si no utilizan una anticoncepción adecuada.

Hematológicas: la pioglitazona puede causar una disminución en los valores de la hemoglobina y del hematocrito. A través de todos los estudios clínicos, los valores medios de hemoglobina decrecieron un 2 a 4% en pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios ocurrieron sobre todo dentro de las 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento y luego permanecieron relativamente constantes; se considera que pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático y raramente han sido asociados con efectos hematológicos clínicamente significativos.

Edema: la pioglitazona debe ser usada con precaución en pacientes con edema, dado que se ha informado la aparición de edemas leves a moderados en pacientes con diabetes tipo 2 durante el tratamiento con pioglitazona. Por este motivo CERELUC® MET debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Cardiovasculares: en estudios clínicos en los que se excluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV de la NYHA, no se observó ningún aumento en la incidencia de efectos adversos cardíacos serios potencialmente relacionados con expansión de volumen (es decir, insuficiencia cardíaca) con el tratamiento con pioglitazona, tanto en monoterapia como en combinación con sulfonilureas o metformina en comparación con placebo. En los ensayos en combinación con insulina, un pequeño número de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca preexistente desarrollaron insuficiencia cardíaca con el tratamiento con pioglitazona más insulina. Durante el

LABORATORIOS BETA S.A.


LUCIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APDORADO Nº 49.145

1493



uso clínico de pioglitazona luego de su entrada al mercado, se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con y sin enfermedad cardíaca previa conocida.

CERELUC® MET está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III o IV de la NYHA.

Hepáticas: en estudios clínicos en todo el mundo, más de 4.500 pacientes han sido tratados con pioglitazona. No hubo ninguna evidencia de hepatotoxicidad y las elevaciones de la ALT registradas en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron claramente relacionadas con el tratamiento.

Si bien los datos clínicos disponibles no muestran ninguna evidencia de hepatotoxicidad, hasta tanto se disponga de más datos de seguridad, se recomienda que los pacientes tratados con pioglitazona sean sometidos a controles periódicos de enzimas hepáticas y valoración de ALT sérica (alanina transaminasa) antes de iniciar el tratamiento. Se deben obtener pruebas de función hepática si los pacientes presentan síntomas sugestivos de disfunción hepática, por ej.: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o coluria. En caso de disfunción hepática se sugiere interrumpir el tratamiento con CERELUC® MET.

El tratamiento con CERELUC® MET no se debe iniciar si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o si los niveles de ALT exceden 2,5 veces el límite superior normal. Los pacientes con enzimas hepáticas levemente aumentadas (niveles de ALT de 1 a 2,5 veces el límite superior normal) antes del comienzo o en cualquier momento durante el tratamiento con CERELUC® MET deben ser evaluados para determinar la causa de tal elevación.

Edema macular: se ha comunicado edema macular en algunos pacientes que recibían pioglitazona u otra tiazolidindiona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros pacientes el diagnóstico parece haberse hecho luego de un examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes tenían edema periférico en el momento en que se diagnosticó el edema macular. Algunos pacientes mejoraron luego de interrumpir la tiazolidindiona. Se desconoce si hay una relación causal entre pioglitazona y el edema macular.

Fracturas: en un ensayo a largo plazo se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres que recibieron pioglitazona. La diferencia se notó luego del primer año de tratamiento y persistió durante el curso del estudio. El riesgo de fractura debe ser considerado, especialmente en mujeres tratadas con pioglitazona, y se debe prestar especial atención a la evaluación y mantenimiento de la salud ósea.

Metformina

La metformina se excreta por vía renal y el riesgo de acumulación de la droga y la acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite normal para su edad no deben recibir CERELUC® MET. En pacientes de edad avanzada se debe ajustar la dosis cuidadosamente para establecer la dosis mínima para lograr un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento se asocia con reducción de la función renal. En pacientes ancianos, particularmente aquellos de 80 años o más de edad, la función renal debe ser evaluada regularmente y, en general, CERELUC® MET no debe usarse a las dosis máximas de metformina (ver **ADVERTENCIAS** y **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Las medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, producir cambios hemodinámicos significativos o interferir con la eliminación de metformina, como las drogas

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19/145

1493



catiónicas que se eliminan mediante secreción tubular renal (ver **PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas**), se deben usar con precaución.

Los estudios con contraste intravascular iodado pueden alterar la función renal en forma aguda y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes en los que se planea realizar cualquiera de esos estudios se debe interrumpir la administración de CERELUC® MET antes o al momento de la realización de dichos procedimientos y hasta transcurridas 48 horas; y reiniciarla sólo después que se ha reevaluado la función renal y se la encontró normal.

CERELUC® MET debe interrumpirse en caso de colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto de miocardio y otras situaciones que se caracterizan por hipoxemia, dado que se asocian con acidosis láctica y pueden también provocar azoemia prerrenal.

En presencia de acidosis en cualquiera de sus formas, se debe interrumpir inmediatamente CERELUC® MET e iniciar medidas correctivas apropiadas (ver **ADVERTENCIAS**).

Se debe suspender transitoriamente el uso de CERELUC® MET para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto cirugía menor no asociada con restricción de líquidos y alimentos) y no se lo debe reiniciar hasta que el paciente haya recuperado la ingesta oral y se haya confirmado la normalidad de la función renal.

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico, mientras reciben CERELUC® MET.

Se debe evitar el uso de CERELUC® MET en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

En ensayos clínicos controlados de metformina, se observó una reducción de los niveles previamente normales de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes a la semana 29. Tal disminución, probablemente debida a la interferencia con la absorción del complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco, solo muy raramente se asocia con anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o la suplementación con vitamina B₁₂. Se aconseja medir los parámetros hematológicos anualmente en pacientes que reciben CERELUC® MET.

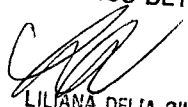
En pacientes que reciben metformina sola no ocurre hipoglucemia en condiciones habituales, pero puede ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado con suplementación calórica o durante el uso concomitante de agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas o insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, o aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

Cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen antidiabético está expuesto a estrés como: fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir pérdida temporal del control glucémico. En tales circunstancias puede ser necesario suspender transitoriamente CERELUC® MET y administrar insulina. CERELUC® MET puede ser reinstituído luego de resolverse el episodio agudo.

Análisis de laboratorio

Se deben determinar periódicamente la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} para evaluar el control glucémico y la respuesta terapéutica a CERELUC® MET.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

1493



Se recomienda la determinación de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con CERELUC® MET y luego periódicamente de acuerdo al juicio clínico (ver **PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Se deben controlar al inicio y luego periódicamente al menos 1 vez al año los parámetros hematológicos (hemoglobina/hematocrito e índices hemáticos) y la función renal (creatinina sérica).

Interacciones medicamentosas

La administración conjunta de una sola dosis de metformina (1.000 mg) y pioglitazona luego de 7 días de pioglitazona no alteró la farmacocinética de la metformina.

Pioglitazona

Estudios *in vivo* sugieren que la pioglitazona puede ser un inductor débil de la isoforma 3A4 del citocromo P450.

Un inhibidor de CYP2C8 (como gemfibrozil) puede aumentar significativamente el AUC de pioglitazona y un inductor de CYP2C8 (como rifampicina) puede reducir significativamente el AUC de pioglitazona. Por lo tanto, si se inicia o interrumpe la administración de un inductor o inhibidor de CYP2C8 durante el tratamiento con pioglitazona, puede ser necesario ajustar la terapia sobre la base de la respuesta clínica.

Anticonceptivos orales: la administración concomitante de pioglitazona (45 mg, 1 vez al día) y un anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona más 0,035 mg de etinilestradiol, 1 vez al día) durante 21 días dio como resultado una reducción del 11 y del 11 – 14% en el AUC (0-24 horas) y la C_{max} de etinilestradiol, respectivamente. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del etinilestradiol, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Midazolam: la administración de pioglitazona durante 15 días seguida de una dosis única de 7,5 mg de jarabe de midazolam dio como resultado una reducción del 26% en la C_{max} y el AUC de midazolam.

Nifedipina ER: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con 30 mg de nifedipina ER administrada por vía oral, 1 vez al día durante 4 días, a voluntarios de ambos sexos dio como resultado una relación de promedios por cuadrados mínimos (intervalo de confianza 95%) para nifedipina inalterada 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 elevada variabilidad de la farmacocinética de la nifedipina, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Ketoconazol: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con 200 mg de ketoconazol, 2 veces al día, dio como resultado una relación de promedios por cuadrados mínimos (intervalo de confianza 95%) para pioglitazona inalterada 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} .

Atorvastatin cálcico: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con 80 mg de atorvastatin cálcico, 1 vez al día, dio como resultado una relación de promedios por cuadrados mínimos (intervalo de confianza 95%) para pioglitazona inalterada 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} . La relación para atorvastatin inalterado fue 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} .

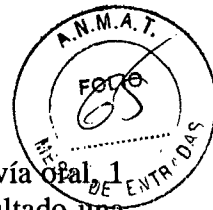
Gemfibrozil: la administración concomitante de 600 mg, 2 veces al día por vía oral de gemfibrozil, un inhibidor de CYP2C8, con 30 mg de pioglitazona dio como resultado una exposición a pioglitazona (AUC_{0-24}) del 226% en comparación con la exposición en ausencia de gemfibrozil.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.145



Rifampicina: la administración concomitante desde 5 días antes de rifampicina (600 mg vía oral, 1 vez al día), un inductor de CYP2C8, con 30 mg vía oral de pioglitazona dio como resultado una disminución del AUC de pioglitazona del 54%.

En otros estudios de interacciones medicamentosas, la pioglitazona no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de fexofenadina, glipizida, digoxina, warfarina, ranitidina ni teofilina.

Metformina

Furosemida: un estudio de dosis únicas en sujetos sanos encontró que la furosemida aumentó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en un 22%, y el AUC en sangre en un 15%, sin cambios significativos en la depuración renal de metformina. Por su parte, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31 y 12% menores, respectivamente, cuando se administraron junto con metformina y la vida media terminal se redujo 32%, sin cambios significativos en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible sobre la interacción de furosemida y metformina cuando se administran juntas crónicamente.

Nifedipina: un estudio de interacción de dosis única en voluntarios normales encontró que la coadministración de nifedipina aumenta la C_{max} y el AUC plasmáticos de metformina en un 20 y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no fueron afectados. La nifedipina parece aumentar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Drogas catiónicas: las drogas catiónicas (por ej.: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima y vancomicina) que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente pueden interactuar con la metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción se ha observado entre metformina y cimetidina en estudios de dosis única y múltiple en voluntarios sanos, con un 60% de aumento de la concentración máxima en plasma y sangre y un aumento del 40% en el AUC en plasma y sangre de metformina. Se recomienda control cuidadoso del paciente y ajuste de la dosis de CERELUC® MET y/o la otra medicación catiónica en caso necesario.

Otras: algunas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control glucémico. Estas drogas incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes cálcicos e isoniazida. Cuando se administren a un paciente que recibe CERELUC® MET, se lo debe observar estrechamente para mantener un control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, las farmacocinéticas de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se administraron juntas en estudios de interacción de dosis únicas.

La metformina se une en grado mínimo a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es poco probable que interactúe con drogas con alta unión a proteínas como: salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Pioglitazona

El clorhidrato de pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, que incluyeron el test de Ames, un ensayo de mutación genética en células de mamífero (CHO/HPRT y AS52/XPRT), un ensayo citogenético *in vitro* usando células CHL, un ensayo de síntesis de DNA no programada y un ensayo de micronúcleo *in vivo*.

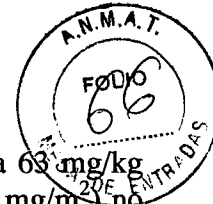
LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



En un estudio de carcinogenicidad en ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 63 mg/kg (aproximadamente 14 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a mg/m^2) no se observaron tumores inducidos por la droga en ningún órgano a excepción de la vejiga (neoplasias benignas y/o malignas de células transicionales en ratas macho a dosis de 4 mg/kg/día y superiores). En un estudio de carcinogenicidad en ratones macho y hembra con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a mg/m^2) no se observaron tumores inducidos por la droga en ningún órgano. Durante la evaluación prospectiva de la citología urinaria comprendiendo más de 1.800 pacientes que recibían pioglitazona en ensayos clínicos de hasta un año de duración, no se identificó ningún nuevo caso de tumor de vejiga. Los hallazgos anormales en la citología urinaria fueron registrados tanto en los pacientes tratados con pioglitazona (0,72%) como en los tratados con placebo (0,88%).

No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas macho y hembra con dosis diarias orales de hasta 40 mg/kg de clorhidrato de pioglitazona administrados previamente y a todo lo largo del apareamiento y la gestación (aproximadamente 9 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a mg/m^2).

Metformina

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones en dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1.500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis equivalen aproximadamente a 4 veces la dosis de metformina de 2.000 mg diarios en humanos. No se observó evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratones de ambos sexos ni en ratas macho. Sin embargo, hubo un aumento de la incidencia de pólipos estromáticos uterinos benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

La metformina no mostró evidencia de potencial mutagénico en pruebas *in vivo* e *in vitro*. La fertilidad de ratas de ambos sexos no fue afectada por dosis de hasta 600 mg/kg/día.

Embarazo

Categoría C: debido a que la información actual sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas, así como con un aumento de la morbilidad y mortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan que se utilice insulina durante el embarazo para mantener el máximo control glucémico posible. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. CERELUC® MET debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Pioglitazona

La pioglitazona no fue teratogénica en ratas con dosis orales de hasta 80 mg/kg o en conejos que recibieron hasta 160 mg/kg durante la organogénesis (aproximadamente 17 y 40 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a mg/m^2 , respectivamente). Se observó retardo del parto y embriotoxicidad (evidenciado por aumento de las pérdidas posimplante, retardo del desarrollo y reducción del peso fetal) en ratas con dosis orales de 40 mg/kg/día y superiores (aproximadamente 10 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a mg/m^2). No se observó ninguna toxicidad funcional o conductual en las crías de las ratas. En conejos, se observó embriotoxicidad con una dosis oral de 160 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a mg/m^2). Se observó retardo del desarrollo posnatal, atribuido a una disminución del peso corporal, en las crías de ratas que recibieron dosis orales de

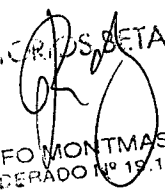
LABORATORIOS BETA S.A.


ZILIANA DELIA GIL

FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

10 mg/kg y superiores durante las últimas etapas de la preñez y el período de lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos en base a mg/m^2).

Metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que representa una exposición de 2 y 6 veces la correspondiente a la dosis de 2.000 mg diarios en humanos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostraron una barrera placentaria parcial para la metformina.

Lactancia

Tanto la pioglitazona como la metformina alcanzan la leche de las ratas que amamantan. No se sabe si hay pasaje de estas drogas a la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche, no se debe administrar CERELUC® MET a una mujer que esté amamantando. Si se interrumpe el tratamiento con CERELUC® MET y la dieta sola es inadecuada para controlar la glucemia, se debe considerar la terapia con insulina.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CERELUC® MET en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

Pioglitazona

Aproximadamente 500 pacientes en ensayos clínicos controlados con placebo de pioglitazona tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y aquellos más jóvenes.

Metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes ancianos como para determinar si responden distinto que los pacientes más jóvenes, si bien en otro tipo de evidencia reportada no se identificaron diferencias.

Se sabe que la metformina es excretada principalmente por los riñones y dado que el riesgo de reacciones adversas serias a la droga es mayor en pacientes con deterioro de la función renal, CERELUC® MET debe ser usado sólo en pacientes con función renal normal (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, Metformina, y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Poblaciones especiales**). Dado que el envejecimiento se asocia con reducción de la función renal, CERELUC® MET debe ser usado con precaución a medida que avanza la edad. En general, no se debe llegar a la dosis máxima de CERELUC® MET en pacientes ancianos (ver **ADVERTENCIAS, Metformina, y POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos en todo el mundo, más de 8.500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con pioglitazona. Más de 6.000 pacientes han sido tratados durante 6 meses o más y más de 4.500 pacientes durante 1 año o más. Más de 3.000 pacientes han recibido pioglitazona durante al menos 2 años.

Los eventos adversos más comunes reportados en al menos 5% de los pacientes en un ensayo clínico de 16 semanas en el que se comparó metformina más placebo versus metformina más 30 mg de pioglitazona fueron: infecciones respiratorias altas (15,6 y 15,5%), diarrea (6,3 y 4,8%), edema (2,5 y 6,0%) y cefalea (1,9 y 6,0%), respectivamente.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMAYOR
DIRECCION GENERAL

La incidencia y tipo de eventos adversos reportados en al menos 5% de los pacientes en cualquier grupo del estudio de 24 semanas que comparó 30 mg de pioglitazona más metformina con 45 mg de pioglitazona más metformina se muestran en la Tabla 1; la tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue de 7,8 y 7,7%, respectivamente.

Tabla 1: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de terapia combinada con pioglitazona y metformina

(% de Pacientes)		
Evento adverso	Pioglitazona 30 mg + metformina N = 411 %	Pioglitazona 45 mg + metformina N = 416 %
Infección respiratoria alta	12,4	13,5
Diarrea	5,8	4,8
Náuseas	5,8	3,6
Cefalea	4,6	5,3
Infección urinaria	5,8	5,3
Sinusitis	4,4	5,0
Mareos	5,4	4,8
Edema de miembros inferiores	2,9	11,3
Aumento de peso	2,9	6,7

La mayoría de los eventos adversos clínicos fueron similares entre los grupos tratados con pioglitazona en combinación con metformina y aquellos tratados con pioglitazona en monoterapia. Otros eventos adversos reportados en al menos 5% de los pacientes en ensayos clínicos controlados entre placebo y monoterapia con pioglitazona incluyen mialgias (2,7 y 5,4%), trastornos dentales (2,3 y 5,3%), agravamiento de la diabetes mellitus (8,1 y 5,1%) y faringitis (0,8 y 5,1%), respectivamente.

En estudios doble ciego se informó anemia en $\leq 2\%$ de los pacientes tratados con pioglitazona más metformina (ver **PRECAUCIONES**).

En estudios de monoterapia, se reportó edema en 4,8% (con dosis de 7,5 a 45 mg) de los pacientes tratados con pioglitazona versus 1,2% de aquellos tratados con placebo. La mayor parte de estos eventos fueron considerados de intensidad leve a moderada (ver **PRECAUCIONES**).

Se han reportado casos de desarrollo o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual (ver **PRECAUCIONES**).

En un ensayo en más de 5.000 pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad macrovascular, llevado a cabo con el objetivo primario de evaluar el efecto de la pioglitazona sobre la mortalidad y morbilidad macrovascular no se encontró diferencia significativa con el placebo en la incidencia a los 3 años de eventos cardiovasculares; es decir, no hubo aumento de la mortalidad o de los eventos macrovasculares totales con pioglitazona.

Anormalidades de laboratorio

Hematológicas: la pioglitazona puede causar disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito. La metformina se ha relacionado con reducción de los niveles séricos de vitamina B₁₂, que solo muy raramente se asocian con anemia (ver **PRECAUCIONES**).

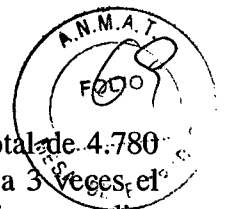
LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19 145



Niveles séricos de transaminasas: durante ensayos clínicos controlados, 14 de un total de 4.780 (0,30%) pacientes tratados con pioglitazona tuvieron valores de ALT mayor o igual a 3 veces el límite superior normal. En la población de pacientes tratados con pioglitazona, los valores medios de bilirrubina, AST, ALT, fosfatasa alcalina y GGT estuvieron disminuidos en la visita final en comparación con el valor basal. Menos del 0,9% de los pacientes tratados con pioglitazona fueron retirados de los ensayos clínicos en los EEUU debido a pruebas de función hepática anormales. En ensayos clínicos no hubo ningún caso de reacciones idiosincráticas a la droga que condujesen a insuficiencia hepática (ver **PRECAUCIONES**).

Niveles de CPK: en las pruebas de laboratorio exigidas en los ensayos clínicos se observaron elevaciones esporádicas y transitorias de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK). En 7 pacientes se notó una única elevación aislada a más de 10 veces el límite superior normal (valores de 2.150 a 11.400 UI/l). De ellos, 6 continuaron recibiendo pioglitazona, 2 habían completado la medicación en estudio en el momento de la elevación de la CPK y 1 interrumpió la medicación debido a la elevación. Estas elevaciones se resolvieron sin ninguna secuela clínica aparente. Se desconoce la relación de estos efectos con el tratamiento con pioglitazona.

SOBREDOSIFICACION

Pioglitazona

Durante los ensayos clínicos controlados se informó un caso de sobredosis con pioglitazona. Un paciente de sexo masculino ingirió 120 mg por día durante 4 días y luego 180 mg por día durante 7 días. El paciente negó haber tenido algún síntoma durante este período.

En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte apropiado según los signos y síntomas clínicos del paciente.

Metformina

Han ocurrido casos de sobredosis con metformina, incluyendo la ingestión de más de 50 g. Se reportó hipoglucemia en aproximadamente 10% de los casos, pero no se ha establecido asociación causal con la metformina. Se ha informado acidosis láctica en aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina (ver **ADVERTENCIAS**). La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/minuto bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para remover la metformina acumulada en pacientes en los que se sospecha sobredosis de metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- * **Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**
(011) 4962 - 6666/2247.
- * **Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**
(011) 4300 - 2115/ 4362-6063.
- * **Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**
(011) 4654-6648/ 4658-7777.
- * **Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**
(0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

CERELUC® MET 15/500: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAGSON
APODERADO N° 19.145

1493



CERELUC® MET 15/850: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 55.775

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145