



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2563

BUENOS AIRES, 04 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004580-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACTOS M / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA - CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Clorhidrato de Pioglitazona 15 mg - Clorhidrato de Metformina 500 mg y Clorhidrato de Pioglitazona 15 mg - Clorhidrato de Metformina 850 mg; aprobada por Certificado N° 53.377.

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

5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2563

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 116 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 ACTOS M / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA - CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Clorhidrato de Pioglitazona 15 mg - Clorhidrato de Metformina 500 mg y Clorhidrato de Pioglitazona 15 mg - Clorhidrato de Metformina 850 mg, aprobada por Certificado N° 53.377 y Disposición N° 6858/06, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 113.

58



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2563

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6858/06 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 81, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.377 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004580-12-5

DISPOSICION N° 2563

js

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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°.....**2563**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.377 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACTOS M / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA - CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Clorhidrato de Pioglitazona 15 mg - Clorhidrato de Metformina 500 mg y Clorhidrato de Pioglitazona 15 mg - Clorhidrato de Metformina 850 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6858/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013185-06-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7870/11.-	Prospectos de fs. 58 a 113, corresponde desglosar de fs. 58 a 81.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

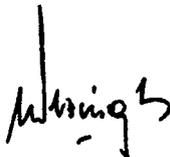
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

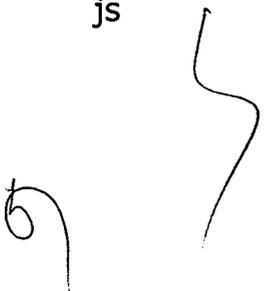
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.377 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 04 MAY 2012 .....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004580-12-5

DISPOSICIÓN N° 2563

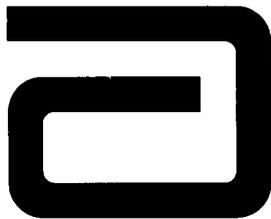
js

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



Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



## PROYECTO DE PROSPECTO

**ACTOS M<sup>®</sup>**

**LISTA T034 y T035**

### **CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA / CLORHIDRATO DE METFORMINA**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta - Industria Japonesa

#### **COMPOSICION**

● Cada comprimido de Actos M<sup>®</sup> contiene:

Clorhidrato de Pioglitazona (como base) 15 mg y Clorhidrato de Metformina 500 mg, Povidona USP, Celulosa microcristalina NF, Croscarmelosa sódica NF, Estearato de magnesio NF, Hipromelosa 2910 USP, Polietilenglicol 8000 NF, Dióxido de titanio USP y Talco USP.

Clorhidrato de Pioglitazona (como base) 15 mg y Clorhidrato de Metformina 850 mg, Povidona USP, Celulosa microcristalina NF, Croscarmelosa sódica NF, Estearato de magnesio NF, Hipromelosa 2910 USP, Polietilenglicol 8000 NF, Dióxido de titanio USP y Talco USP.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antidiabético.

#### **INDICACIONES**

● Actos M<sup>®</sup> 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 esté siendo adecuadamente tratada con Metformina solamente, o para aquellos pacientes que han respondido inicialmente a la Pioglitazona y necesitan un mayor control de la glucemia.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también deberá incluir asesoramiento nutricional, reducción 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.

#### **FARMACOLOGIA CLINICA**

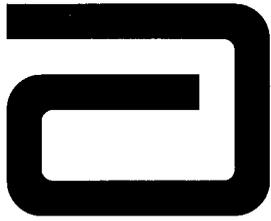
##### **Mecanismo de acción**

Actos M<sup>®</sup> combina dos agentes hipoglucemiantes con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, Clorhidrato de Pioglitazona, un fármaco de la familia de las tiazolidinedionas, y Clorhidrato de Metformina, un fármaco de la familia de las biguanidas. Las tiazolidinedionas son agentes que aumentan la sensibilidad a la Insulina y que actúan principalmente mejorando el aprovechamiento de la

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Blanca@abbott.com  
Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



glucosa periférica, 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 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 una disminución de la producción de glucosa hepática. A diferencia de las Sulfonilureas, la Pioglitazona no es secretagoga 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 importantes 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 hipertrigliceridemia 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 dependientes de la Insulina y se observan en numerosos modelos de animales de resistencia a la Insulina.

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 la 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 sufre modificaciones, 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 y Metabolismo del Fármaco**

En estudios de bioequivalencia de Actos M<sup>®</sup> 15 mg/500 mg y 15 mg/850 mg, el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) de la Pioglitazona y la Metformina después de una única dosis del comprimido combinado fueron bioequivalentes a los de ACTOS 15 mg administrado en ayunas concomitantemente con Glucophage<sup>®</sup> (Metformina Clorhidrato) en comprimidos (500 mg u 850 mg respectivamente) a sujetos sanos (Tabla 1).

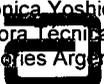
**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos promedio (SD) de Actos M<sup>®</sup>**

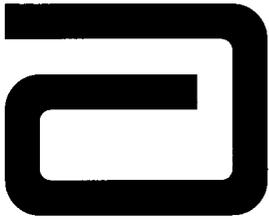
Régimen	N	AUC (0-inf) (ng h/mL)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	N	T <sub>max</sub> (h)	N	T ½ (h)
<b>Clorhidrato de Pioglitazona</b>								
15 mg/500 mg Actos M <sup>®</sup>	51	5984 (1599)	63	585 (198)	63	1.83 (0.93)	51	8.69 (3.86)
15 mg ACTOS <sup>®</sup> y 500 mg Metformina HCl	54	5810 (1472)	63	608 (204)	63	1.75 (0.90)	54	7.90 (3.08)
15 mg /850 mg Actos M <sup>®</sup>	52	5671 (1585)	60	569 (222)	60	1.89 (0.80)	52	7.19 (1.84)

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Plantilla Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B189 TEUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**



15 mg ACTOS® y 850 mg Metformina HCl	55	5957 (1680)	61	603 (239)	61	2.01 (1.54)	55	7.16 (1.85)
<b>Clorhidrato de Metformina</b>								
15 mg/500 mg Actos M®	59	7783 (2266)	63	1203 (325)	63	2.32 (0.88)	59	8.57 (14.30)
15 ng ACTOS® y 500 mg Metformina HCl	59	7599 (2385)	63	1215 (329)	63	2.53 (0.95)	59	6.73 (5.87)
15 mg /850 mg Actos M®	47	11927 (3311)	60	1827 (536)	60	2.41 (0.91)	47	17.56 (20.08)
15 mg ACTOS® y 850 mg Metformina HCl	52	11569 (3494)	61	1797 (525)	61	2.26 (0.85)	52	17.01 (18.09)

La administración de Actos M® 15 mg/850 mg con las comidas no produjo ningún cambio en la exposición total a la Pioglitazona. Con la Metformina no hubo cambios en el AUC; sin embargo la concentración promedio máxima en suero de la Metformina disminuyó un 28% al administrarla con las comidas. Se observó una demora hasta alcanzar la concentración sérica máxima de ambos componentes (1.9 horas para la Pioglitazona y 0.8 horas para la Metformina) con la presencia de alimentos. No existe la probabilidad de que estos cambios sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de Pioglitazona: Después de la administración por vía oral en ayunas, la Pioglitazona se puede medir primero en suero dentro de los 30 minutos, con concentraciones máximas que se observan dentro de las 2 horas. Las comidas demoran levemente el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en suero de 3 a 4 horas, pero no altera 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 1500 mg, y 850 mg a 2550 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 lo 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 estas disminuciones.

### **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 (>99%) séricas humanas, principalmente a la albúmina sérica. La Pioglitazona también se une a las otras proteínas séricas, 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  $654 \pm 358$  l. La Metformina se une en forma imperceptible a las proteínas plasmáticas. La Metformina se divide en los eritrocitos, más probablemente como función del tiempo. En dosis y regímenes clínicos normales de Metformina, las concentraciones plasmáticas estables de Metformina se alcanzan

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
E-mail: maria.blanc@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



dentro de 24-48 horas y son generalmente  $<1 \mu$  /ml. Durante los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina no excedieron los  $5 \mu$ /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 y 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 tipo 2, 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. Las 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 principalmente 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  $6\beta$ /cortisol urinario medida en pacientes tratados con Pioglitazona mostraron 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/hr.

**Clorhidrato de Metformina:** Los estudios de una única dosis intravenosa administrada a sujetos normales demuestran que 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 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 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**

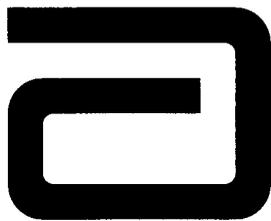
**Clorhidrato de Pioglitazona:** La vida media de eliminación sérica de la Pioglitazona, y de los metabolitos M-II y M-IV no sufren modificaciones en los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) a grave ( $<30$  ml/min) en comparación con las personas sanas.

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Plantilla Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





**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, Clorhidrato de Metformina, también ver información de prescripción de Glucophage/Metformina Clorhidrato, Farmacología Clínica, Farmacocinética). Como la Metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, Actos M<sup>®</sup> 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 Actos M<sup>®</sup> 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 de edad avanzada**

**Clorhidrato de Pioglitazona:** En personas mayores saludables, las concentraciones séricas máximas de Pioglitazona y Pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores del 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<sub>max</sub> 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 (ver Glucophage/Metformina Clorhidrato información de prescripción, Farmacología Clínica, Poblaciones especiales, Geriatria).

El tratamiento con Actos M<sup>®</sup> no se podrá iniciar en pacientes de  $\geq 80$  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; también ver información de prescripción de Glucophage/Metformina Clorhidrato).

### **Pacientes pediátricos**

**Clorhidrato de Pioglitazona:** No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

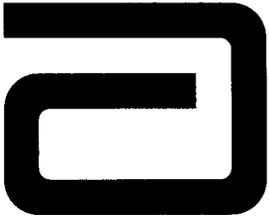
**Clorhidrato de Metformina:** Después de la administración por vía oral de comprimidos de 500 mg de Metformina con las comidas, los valores de C<sub>max</sub> y AUC promedio geométricos de Metformina difirieron en menos de 5% entre los pacientes pediátricos con diabetes 2 (12 a 16 años de edad) y los adultos saludables apareados por peso y sexo (20 a 45 años de edad) y todos con función renal normal.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
E-mail: maria.blanc@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7980  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





### Sexo

**Clorhidrato de Pioglitazona:** Como monoterapia y en combinación con Sulfonilurea, Metformina o Insulina, la Pioglitazona mejoró el control glucémico en hombres y mujeres. Los valores de  $C_{max}$  y AUC promedio aumentaron un 20% a 60% en mujeres. En estudios clínicos controlados, las disminuciones de hemoglobina A1C (A1C) respecto del valor de referencia fueron en general mayores en las mujeres que en los hombres (la diferencia promedio en la A1C 0.5%). Como el tratamiento se debe personalizar para cada paciente para lograr el control de glucemia, no se recomienda ajustar la dosis en base a sexo solamente.

**Clorhidrato de Metformina:** Los parámetros farmacocinéticos de la Metformina no difirieron en forma significativa entre los sujetos sanos y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se los analizó conforme al sexo (hombres= 19, mujeres=16). En forma similar, en estudios clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante de la Metformina fue comparable en hombres y mujeres.

### Raza

**Clorhidrato de Pioglitazona:** No se dispone de datos farmacocinéticos sobre los diferentes grupos étnicos.

**Clorhidrato de Metformina:** No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de Metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de Metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) y latinos (n=24).

### Interacciones medicamentosas

La coadministración de una dosis única de Metformina (1000 mg) y Pioglitazona después de 7 días de Pioglitazona (45mg) no alteró la farmacocinética de una dosis única de Metformina. No se han realizado estudios específicos sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas con Actos M<sup>®</sup>, aunque tales estudios se han llevado a cabo con los componentes individuales Pioglitazona y Metformina.

**Clorhidrato de Pioglitazona:** Se estudiaron los siguientes fármacos en voluntarios sanos a los cuales se les coadministró Pioglitazona 45 mg una vez al día. A continuación se detallan los resultados.

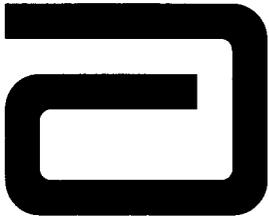
- ✓ **Anticonceptivos orales:** La coadministración de Pioglitazona (45 mg una vez al día) y anticonceptivos orales (1 mg de Noretindrona y 0.035 mg de Etinilestradiol una vez al día) durante 21 días dio como resultado un 11% y un 11-14% de disminución del AUC (0-24 h) y la  $C_{max}$  de Etinilestradiol, 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.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 e-mail: maria.blanc@abbott.com  
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
 B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.





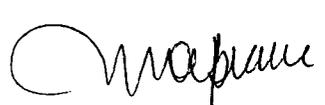
- ✓ **Ketoconazol.** La coadministración de Pioglitazona durante 7 días con Ketoconazol 200 mg administrados dos veces por día dio como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la Pioglitazona intacta de 1.14 (1.06-1.23) para la  $C_{max}$ , 1.34 (1.26-1.41) para el AUC 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), un inhibidor de CYP2C8, con Pioglitazona (30mg 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 a la Pioglitazona en ausencia de Gemfibrozil (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de Pioglitazona)
- ✓ **Rifampicina:** La administración concomitante de Rifampicina (600 mg por vía oral 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, Clorhidrato de 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 a 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.

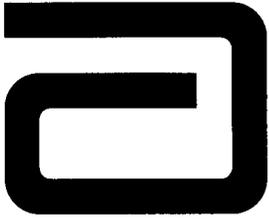
Se realizaron estudios clínicos de Pioglitazona como monoterapia controlados con placebo en pacientes con alteraciones de los lípidos. En total, los pacientes tratados con Pioglitazona tuvieron disminuciones promedio en los triglicéridos, aumentos promedio del colesterol HDL y ningún cambio promedio 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 combinado de Pioglitazona con Metformina de 16 semanas y de 24 semanas.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Celina.marin@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7980  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott**



### Estudios clínicos

No se realizaron estudios de eficacia clínica con Actos M<sup>®</sup>. 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 tipos 2 no controlada mientras estaban bajo tratamiento con Metformina. Se demostró la bioequivalencia de ambas concentraciones de Actos M<sup>®</sup> con la coadministración de comprimidos de Pioglitazona y Metformina (Ver Farmacología Clínica, Farmacocinética y metabolismo de los fármacos).

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

**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 Actos M<sup>®</sup> debe basarse en el régimen actual del paciente de Pioglitazona y/o Metformina. Luego de iniciar el tratamiento con Actos M<sup>®</sup>, o al aumentar la dosis, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente, para descartar los eventos adversos relacionados con la retención de líquido (Ver Advertencias, Clorhidrato de Pioglitazona) Actos M<sup>®</sup> 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), Actos M<sup>®</sup> 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 850 mg al día), Actos M<sup>®</sup> puede iniciarse con 15mg/500 mg dos veces al día ó 15mg/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: Actos M<sup>®</sup> puede iniciarse con comprimidos de 15mg/500 mg ó 15 mg/850 mg en base a la dosis de Pioglitazona y Metformina ya usadas en el tratamiento.

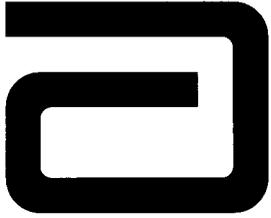
No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y la eficacia de Actos M<sup>®</sup> en pacientes antes tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales y que cambiaron a Actos M<sup>®</sup>. Cualquier cambio en el tratamiento de diabetes tipo 2 debe resolverse con un monitoreo 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. Lo preferible sería que la respuesta al tratamiento se evalúe 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

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
celina.marun@abbott.com  
Paraná Industrial: Av. Valentín Vergara 7980  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



práctica clínica, se recomienda que los pacientes sean tratados con Actos M<sup>®</sup> durante un plazo adecuado para evaluar los cambios en la A1C (8-12 semanas) salvo que el control de la glucemia, medido por medio de la glucemia en ayunas, se deteriore.

### **Poblaciones especiales de pacientes**

No se recomienda administrar Actos M<sup>®</sup> durante el embarazo o a pacientes pediátricos.

La dosis inicial y de mantenimiento de Actos M<sup>®</sup> 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 Actos M<sup>®</sup>. 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 Actos M<sup>®</sup> no se debe iniciar si los pacientes presentan evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles de 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 Actos M<sup>®</sup> y luego periódicamente (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Pioglitazona y Precauciones, Análisis de laboratorio).

### **Máxima dosis recomendada**

Actos M<sup>®</sup> 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 2550 mg en adultos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA (ver Advertencias).

Además Actos M<sup>®</sup> (Clorhidrato de Pioglitazona y Clorhidrato de Metformina) está contraindicado en-pacientes con:

1. Enfermedad o disfunción renal (por ejemplo, según lo sugieren los niveles séricos de creatinina  $\geq 1.5$  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 Actos M<sup>®</sup>
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética se debe tratar con Insulina.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 e-mail: mablanc@abbott.com  
 Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989  
 B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

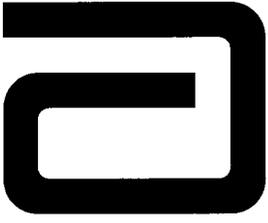
  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 Tel.: 54 11 4229 4245  
 Fax: 54 11 4229 4366



Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217

2563

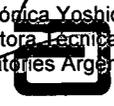


Actos M® deberá discontinuarse temporariamente en pacientes que deban hacerse estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de materiales de contraste con yodo, porque el uso de tales materiales puede causar alteraciones agudas de la función renal (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Metformina).

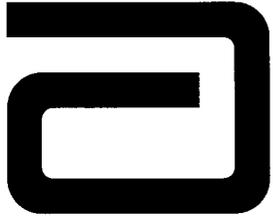
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
alina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B189TEUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



**Abbott**



## 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 Actos M<sup>®</sup> (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 mellitus, 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 de la brecha aniónica, 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 aquéllos 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 el monitoreo específico de la función renal. El tratamiento con Metformina no se deberá iniciar en pacientes de ≥80 años de edad a 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 deberá 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 temporalmente antes de cualquier radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Metformina).

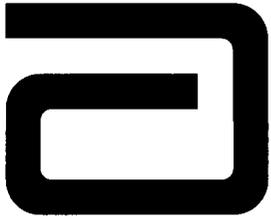
La aparición de la acidosis láctica con frecuencia es sutil, y está acompañada sólo de síntomas no específicos como malestares, mialgias, dificultades respiratorias, aumento de la somnolencia y molestias abdominales no específicas. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas 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 y si

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 Calle Maunin@abbott.com  
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
 B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



2563



se indica, el pH sanguíneo, niveles de lactato, e incluso niveles de Metformina 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 se deberá sospechar en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria o cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe 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 170ml/min en buenas condiciones de hemodiálisis) se recomienda la hemodiálisis 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 aún, 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; Actos M<sup>®</sup> no está recomendado en estos pacientes (Ver Advertencias, Contraindicaciones y Precauciones, Generales: Clorhidrato de Pioglitazona, Cardiovascular).

El tratamiento con Actos M<sup>®</sup> 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 sólo después de varios meses de tratamiento con monitoreo minucioso del aumento de peso, edema, o signos o síntomas de exacerbación de la ICC.

#### Tumores de Vejiga

Se observaron tumores en la vejiga urinaria de ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de dos años. En dos estudios clínicos de 3 años de duración en los que se comparó la pioglitazona contra placebo o glibenclamida, se registraron 16/3.656 (0,44%) casos de cáncer de vejiga en pacientes tratados con pioglitazona en comparación con 5/3.679 (0,14%) en pacientes que no recibieron pioglitazona. Después de excluir a los pacientes con una exposición al

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
E-mail: maria.blanc@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

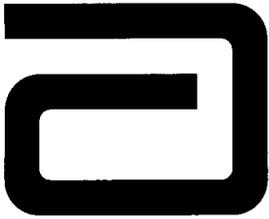
Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217

2563



medicamento del estudio inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis casos (0,16%) en el grupo de pioglitazona y dos casos (0,05%) en el grupo de placebo.

Un informe preliminar a los cinco años de un estudio observacional de cohortes en curso de 10 años de duración reportó un aumento no significativo del riesgo de cáncer de vejiga en sujetos expuestos a la pioglitazona, en comparación con sujetos nunca expuestos a la pioglitazona (HR 1,2 [IC 95%: 0,9-1,5]). En comparación con la no exposición, se asoció una duración del tratamiento con pioglitazona de más de 12 meses con un aumento del riesgo (HR 1,4 [IC 95%: 0,9-2,1]), que alcanzó significación estadística después de más de 24 meses de uso de pioglitazona (HR 1,4 [IC 95%: 1,03-2,0]). Los resultados preliminares de este estudio indicaron que la administración de pioglitazona durante más de 12 meses aumentó el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vejiga en cualquier año en un 40%, que equivale a un aumento absoluto de tres casos en 10.000 (de aproximadamente 7 en 10.000 [sin pioglitazona] a aproximadamente 10 en 10.000 [con pioglitazona]).

Los datos disponibles son insuficientes como para determinar si la pioglitazona es promotora de tumores en la vejiga urinaria. En consecuencia, no debe administrarse pioglitazona en pacientes con cáncer activo de vejiga y deberán considerarse los beneficios del control glucémico versus los riesgos desconocidos de la recurrencia del cáncer con pioglitazona en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga.

**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 del tratamiento con pioglitazona. En los pacientes añosos considerar la menor dosis efectiva posible.**

### **PRECAUCIONES Clorhidrato de Pioglitazona**

**Generales:** la Pioglitazona ejerce su efecto hipoglucemiante sólo en presencia de Insulina. Por lo tanto, Actos M® no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

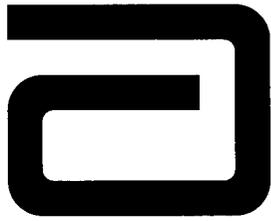
**Hipoglucemia:** los pacientes que reciben Pioglitazona en combinación con Insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia, y puede ser necesario reducir la dosis del agente concomitante.

**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 desarrolló 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 estudió 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.

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
E-mail: maria.blanc@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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, Actos M<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo para insuficiencia cardíaca. Los pacientes deberán ser controlados por signos y 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 se observó en los pacientes tratados con Pioglitazona sola y combinada con otros agentes hipoglucemiantes (Tabla 2) El mecanismo de aumento de peso no es claro pero probablemente se deba a una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasas.

**Tabla 2. Cambios de peso (kg) desde el inicio durante los estudios clínicos doble ciego con Pioglitazona**

		Grupo de control	Pioglitazona 15mg	Pioglitazona 30mg	Pioglitazona 45mg
		Media (percentil 25/75)	Media (percentil 25/75)	Media (percentil 25/75)	Media (percentil 25/75)
Monotratamiento		-1.4 (-2.7/0.0) n=256	0.9 (-0.5/3.4) n=79	1.0 (-0.9/3.4) n=188	2.6 (0.2/5.4) n=79
Tratamiento combinado	Sulfonilurea	-0.5 (-1.8/0.7) n=187	2.0 (0.2/3.2) n=183	3.1 (1.1/5.4) n=528	4.1 (1.8/7.3) n=333
	Metformina	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	n/a	0.9 (-0.3/3.2) n=567	1.8 (-0.9/5.0) n=407
	Insulina	0.2 (-1.4/1.4) n=182	2.3 (0.5/4.3) n=190	3.3 (0.9/6.3) n=522	4.1 (1.4/6.8) n=338

Nota: La duración de los estudios fue de 16 a 24 semanas

**Ovulación:** el tratamiento con Pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por lo tanto se recomienda que las mujeres premenopáusicas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Actos M<sup>®</sup>. 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). Actos M<sup>®</sup> 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 4500 personas fueron tratadas con Pioglitazona. En estudios clínicos de EE.UU., más de 4700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron Pioglitazona. No hubo pruebas de hepatotoxicidad o aumento de los niveles de la TGP inducidos 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 1526 pacientes (0.26%), tratados con Pioglitazona y 2 sobre 793 (0.25%) pacientes que recibieron placebo,

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Plantilla Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

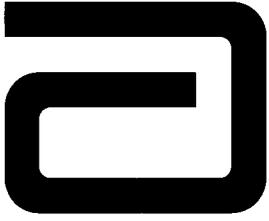
Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



presentaron 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 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 Actos M<sup>®</sup> se hagan controles periódicos de las enzimas hepáticas.

Los niveles de la TGP sérica se deben evaluar antes de comenzar el tratamiento con Actos M<sup>®</sup> en todos los pacientes 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 Actos M<sup>®</sup> debe estar guiada por el criterio clínico hasta tanto se cuente con las evaluaciones de laboratorio. Si se observa ictericia, el tratamiento farmacológico debe discontinuarse.

El tratamiento con Actos M<sup>®</sup> 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 del 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 Actos M<sup>®</sup> se deben evaluar para determinar la causa del aumento de las enzimas hepáticas. El comienzo o la continuación del tratamiento con Actos M<sup>®</sup> 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 niveles de la TGP siguen  $>$  3 veces el límite superior del rango normal o si el paciente tiene ictericia, se discontinuará el uso de Actos M<sup>®</sup>.

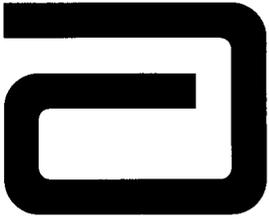
**Edema macular:** En la experiencia post comercialización, se ha informado edema macular en pacientes diabéticos que recibían Pioglitazona u otra tiazolidinediona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros fueron diagnosticados en el transcurso de un examen oftalmológico de rutina. Algunos pacientes tenían edema periférico en el momento en el que se diagnosticó el edema macular. Algunos mejoraron del 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 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.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
E-mail: maria.blanc@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





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 las 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 de 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 Actos M<sup>®</sup>. En pacientes de edad avanzada, Actos M<sup>®</sup> debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima necesaria para obtener un efecto glucémico adecuado, ya que la vejez está asociada con una reducción de la función renal. En los pacientes mayores, particularmente de ≥80 años, la función renal debe ser monitoreada regularmente y generalmente Actos M<sup>®</sup> no debe ajustarse a la dosis máxima del componente Metformina (ver Advertencias, Clorhidrato de Metformina y Posología y Modo de Administración).

Antes de comenzar el tratamiento con Actos M<sup>®</sup> 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 más frecuentemente la función renal y se deberá discontinuar el tratamiento con Actos M<sup>®</sup> 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 yodo (por ejemplo, urograma 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 yodo 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, Actos M<sup>®</sup> deberá discontinuarse provisoriamente al momento del procedimiento o antes y no se podrá tomar durante las 48 horas posteriores al procedimiento y sólo se podrá volver a administrar después de haberse reevaluado la función renal y confirmado que ésta es normal.

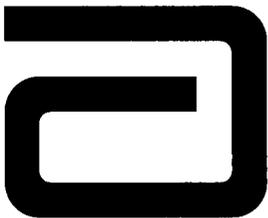
**Estados hipóxicos:** el colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y demás afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con la acidosis láctica

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Tel: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366  
B189 FEUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Voshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





y también pueden causar uremia pre-renal. Cuando estas afecciones se producen en pacientes que reciben tratamiento con Actos M, el fármaco deberá discontinuarse de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: el uso de Actos M® 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 sobre el excesivo consumo de alcohol, agudo o crónico, mientras se los trata con Actos M®.

● Disfunción hepática: como la disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, Actos M® debe en general evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Niveles de vitamina B 12: 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 debido a interferencia con la absorción de B12 a partir del complejo de factor intrínseco-B12, está sin embargo muy raramente asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la Metformina o la suplementación con vitamina B12. La medición de los parámetros hematológicos en forma anual es recomendable en pacientes que toman Actos M® y cualquier anormalidad 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.

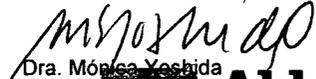
● Cambios en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada que toma Actos M® y desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedades vagas y poco definidas) debe ser evaluado enseguida 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 Actos M® 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 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

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
celina.martin@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

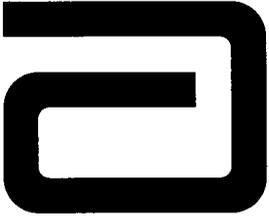
Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



glucémico. En esos casos, puede ser necesario discontinuar Actos M<sup>®</sup> y provisoriamente administrar Insulina. El tratamiento con Actos M<sup>®</sup> puede reiniciarse después de resolver el episodio agudo.

Análisis de laboratorio: Se deben determinar periódicamente los niveles de glucemia en ayunas y A1C para monitorear el control de la glucemia y la respuesta terapéutica a Actos M<sup>®</sup>.

Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Actos M<sup>®</sup> 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 períodos 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. Se debe aconsejar a los pacientes que deben discontinuar Actos M<sup>®</sup> 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 Actos M<sup>®</sup>; 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 Actos M<sup>®</sup>.

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 Actos M<sup>®</sup> 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.

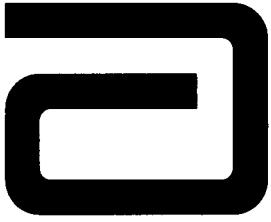
Los pacientes deben ser informados sobre la importancia de los estudios regulares de la función renal y parámetros hematológicos durante el tratamiento con Actos M<sup>®</sup>.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
cel: 011 5776 7200  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As., Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Vechida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





El tratamiento con una tiazolidinediona, que es el principio activo Pioglitazona del comprimido de Actos M<sup>®</sup>, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Como resultado, estas pacientes pueden tener mayor riesgo de embarazo durante el tratamiento con Actos M<sup>®</sup>. 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.

El tratamiento hipoglucemiante combinado puede causar hipoglucemia. Cuando se comienza a administrar el Actos M<sup>®</sup> se deben explicar al paciente los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo.

Los pacientes deben tomar Actos M<sup>®</sup> según prescripción médica y se les debe indicar que sólo el médico puede indicar cambios en la dosis.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios con Actos M<sup>®</sup> en animales. Los datos con los que se cuenta, provienen de estudios realizados con cada una de las dos drogas por separado.

Durante la evaluación prospectiva de la citología urinaria con más de 1800 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 en los cuales se comparó Pioglitazona contra placebo o contra Gliburida, 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.

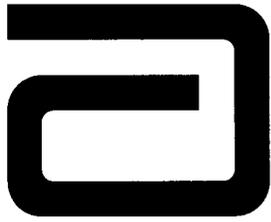
El Clorhidrato de Pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, incluyendo el ensayo bacteriano de Ames, el estudio de mutación genética de células de mamíferos (CHO/HPRT y AS52/XPRT), el estudio de citogenética *in vitro* usando células CHL, un estudio de síntesis 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.

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
celia.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



**Embarazo - Categoría C:** Como la información 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 Actos M<sup>®</sup> 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 Actos M<sup>®</sup> o sus componentes individuales. No se realizaron estudios con animales con los productos combinados en Actos M<sup>®</sup>.

**Lactancia:** No se han realizado estudios con los componentes combinados de Actos M<sup>®</sup>. No se conoce si la Pioglitazona y/o Metformina se excretan en la leche materna. Como muchos fármacos sí lo hacen, Actos M<sup>®</sup> no debe administrarse a mujeres que están amamantando. Si se discontinúa Actos M<sup>®</sup>, 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 Actos M<sup>®</sup> 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. Actos M<sup>®</sup> 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, Actos M<sup>®</sup> debe usarse con precaución a medida que la edad es más avanzada. Se debe tener cuidado en la selección 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 Actos M<sup>®</sup> (ver Advertencias, Clorhidrato de Metformina, y Dosis y Administración)

### **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 3A4 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 administrara un inductor o un inhibidor de la CYP2C8 durante el tratamiento con Pioglitazona, pueden ser necesarios cambios en el tratamiento de la diabetes, basados en la respuesta clínica (ver Farmacología Clínica, Interacciones droga- droga, Clorhidrato de Pioglitazona)

#### Clorhidrato de Metformina

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
E-mail: maria.blanc@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



2563



**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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  y el AUC de Furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se lo administró sola y la vida media terminal disminuyó un 32%, sin cambios significativos en 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 coadministración de Nifedipina aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de Metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en orina. No se vieron afectados la vida media y el  $T_{max}$ . La Nifedipina parece mejorar la absorción de la Metformina. La Metformina tuvo mínimos efectos sobre la Nifedipina.

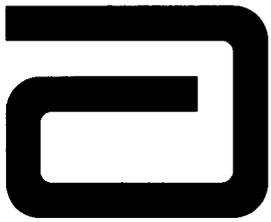
**Fármacos catiónicos:** Los fármacos catiónicos (por ejemplo, Amilorida, Digoxina, Morfina, Procainamida, Quinidina, Quinina, Ranitidina, Triamtirene, Trimetoprima y Vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen potencial de interactuar con la Metformina compitiendo por 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 hubieron 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 Actos M<sup>®</sup> y/o del fármaco que interfiera en aquellos pacientes que tomen medicaciones catiónicas que se eliminen a través del sistema secretor tubular renal próximo.

**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, Fenitoína, Ácido Nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e Isoniazida. Cuando se administran tales fármacos a un paciente que toma Actos M<sup>®</sup> el paciente debe ser observado minuciosamente para mantener un control glucémico adecuado. En pacientes sanos, la farmacocinética de la Metformina y el Propanolol y la Metformina y el Ibuprofeno no se vio afectada por la coadministración en estudios de interacción de 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.

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1697EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



## REACCIONES ADVERSAS

Más de 8500 pacientes con diabetes tipo 2, han sido tratados con Pioglitazona, en estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego. Estos incluyeron 2605 pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2 tratados con Pioglitazona del estudio PROactive. Más de 6000 pacientes han sido tratados durante seis meses o más y más de 4500 pacientes por un año o más. Más de 3000 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.

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 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 3. 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  $\leq 2\%$  de los pacientes tratados con Pioglitazona más Metformina (ver Precauciones, Generales, Clorhidrato de Pioglitazona).

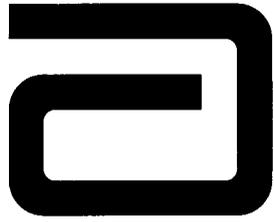
En estudios de monoterapia, se informó edema en el 4.8% (con dosis desde 7.5 mg a 45 mg) de los pacientes tratados con Pioglitazona versus 1.2% de pacientes con placebo. La mayoría de estos eventos se consideraron leves o moderados en cuanto a su intensidad. (Ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Pioglitazona).

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 Calle Marun 1000, planta industrial, Av. Valentín Vergara 7990  
 B1897EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.





### Anormalidades de laboratorio

**Hematológicas:** la Pioglitazona puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y hematocrito. La disminución de hemoglobina y hematocrito con Pioglitazona parece estar relacionada con las dosis. En todos los estudios clínicos, los valores promedio de hemoglobina disminuyeron un 2% a 4% en los pacientes tratados con Pioglitazona. Estos cambios generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y siguieron relativamente estables a partir de entonces. Estos cambios pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático asociado con el tratamiento Pioglitazona y raramente se han asociado con otros efectos clínicos hematológicos significativos. (Ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Pioglitazona) 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 manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Sin embargo, tal disminución, posiblemente debida a una interferencia con la absorción de B12 del complejo de factor intrínseco del grupo B12, raramente está asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de la Metformina o del suplemento de Vitamina B12 (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Metformina).

**Niveles de transaminasas séricas:** Durante todos los estudios clínicos realizados en EE.UU., 14 de los 4780 (0.30%) pacientes tratados con Pioglitazona tuvieron valores de TGP  $\geq 3$  veces por encima del nivel superior del rango normal durante el tratamiento. Todos los pacientes con valores de seguimiento tuvieron aumentos reversibles de la TGP. En la población de pacientes tratados con Pioglitazona, los valores medios de bilirrubina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, y GGT fueron menores en la visita final en comparación con el inicio. Menos del 0.9% de los pacientes tratados con Pioglitazona fueron retirados de los estudios clínicos en EE.UU. debido a anomalías en los análisis de la función hepática. En estudios clínicos de pre-aprobación, no hubo casos de reacciones idiosincrásicas al fármaco que causaran insuficiencia hepática (ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de Pioglitazona)

**Niveles de CPK (creatin fosfokinasa):** Durante los análisis de laboratorio exigidos en los estudios clínicos con Pioglitazona, se observaron aumentos temporarios y esporádicos de los niveles de creatin fosfokinasa (CPK). En 9 pacientes se informó un aumento aislado a más de 10 veces por encima del límite superior del rango normal (valores de 2150 a 11400 UI/l). Seis de estos pacientes continuaron recibiendo Pioglitazona, dos pacientes habían terminado de recibir la medicación del estudio al momento del aumento de los valores y un paciente dejó la medicación del estudio debido al aumento. Estos aumentos se resolvieron sin secuelas clínicas aparentes. Se desconoce la relación de estos eventos con el tratamiento con Pioglitazona.

### INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

**Ante síntomas urinarios (sangre en orina, dolor al orinar, urgencia miccional), CONSULTE A SU MÉDICO.**

### SOBREDOSIFICACION

**Clorhidrato de Pioglitazona:** Durante estudios clínicos controlados, se informó un caso de sobredosis con Pioglitazona. Un paciente de sexo masculino tomó 120 mg por día durante cuatro días, luego 180 mg por día durante siete días. El paciente negó sentir cualquier síntoma clínico durante este período. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente.

  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 Calle La Matanza 1000, Av. Valentín Vergara 7989  
 B189 HUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

  
 Dra. Mónica Yechida  
 Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



**Clorhidrato de Metformina:** Se ha producido sobredosis de Clorhidrato de Metformina, incluso con el consumo de cantidades superiores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció la relación causal con el Clorhidrato de Metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis con Metformina (ver Advertencias, Clorhidrato de Metformina). La Metformina es dializable con un clearance de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar la Metformina acumulada en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de Metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez–Ciudad de Buenos Aires–Teléfono:(011)4962-6666/ 2247
- ❖ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires –Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ❖ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115
- ❖ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- ❖ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

## **PRESENTACION**

**Actos M<sup>®</sup>** se presenta en comprimidos recubiertos de 15 mg de Clorhidrato de Pioglitazona/500 mg de Clorhidrato de Metformina y 15 mg de Clorhidrato de Pioglitazona/850 mg de Metformina en blisters y frascos conteniendo 60 y 180 comprimidos.

## **CONSERVACION**

Almacenar entre 15 y 30°C. Mantener el frasco herméticamente cerrado y proteger de la humedad.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.377

Elaborado por: Takeda Pharmaceutical Company Ltd.Chemical Industries, Ltd., Osaka , Japón – Acondicionado, importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires

Directora Técnica: Mónica E. Yoshida –Farmacéutica

*Fecha de última revisión: Febrero 2012.*

Dra. María Alejandra Blanc  
Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
celinda.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. Mónica E. Yoshida  
Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.