



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

DISPOSICIÓN Nº 2877

BUENOS AIRES, 22 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002981-11-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

57.
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 28771

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

Por ello;

DISPOSICIÓN Nº 2877

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PIOTAMAX MET y nombre/s genérico/s PIOGLITAZONA + METFORMINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por FRANCELAB S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN Nº 2877

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002981-11-6

DISPOSICIÓN Nº:

2877

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



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

ANEXO I

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

2877

Nombre comercial: PIOTAMAX MET

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 25 DE MAYO 259, GUALEGUAY, ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PIOTAMAX MET 15/500 mg.

Clasificación ATC: A10BD05.

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

5.

Handwritten signature



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

2877

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

Concentración/es: 500.00 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15 mg de PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500.00 mg, PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.0 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 141.35 mg, PVP K 30 24.0 mg, OPADRY II 85F 21.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario

5

8/



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

2877

exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PIOTAMAX MET 15/850 mg.

Clasificación ATC: A10BD05.

s -

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

g m



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

Concentración/es: 850.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15.0 mg de PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 850.0 mg, PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 15.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20.60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 261.87 mg, PVP K 30 40.8 mg, OPADRY II 85F 36.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

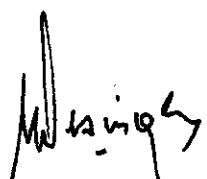
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

2877



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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **2877**

Dr. OTTO M. BRISNGHER.
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.



**PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE ROTULO -**

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE

**PIOTAMAX MET 15/500mg
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg
PIOGLITAZONA 15 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta

LOTE
VENCIMIENTO

FÓRMULA

Fórmula Unitaria : Metformina Clorhidrato 500, 0 mg; Pioglitazona Clorhidrato 16,53 mg (equivalente a Pioglitazona 15 mg); Celulosa microcristalina 101 141,35 mg; Croscarmelosa sodica 12,12 mg; PVP K30 24,0 mg; Estearato de magnesio 6,0 mg; Opadry II 85 F 21,0 mg

Acción Terapéutica.
Ver prospecto adjunto

Presentación.

PIOTAMAX MET se presenta en comprimidos recubiertos de 15mg de clorhidrato de pioglitazona/500mg de clorhidrato de metformina en envases conteniendo 30, 60, 100, 250, 500, y 1000 comprimidos, siendo las tres ultimas de uso hospitalario.


Conservar a temperatura no mayor de 30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX

Aprobado por Disposición N°

Director Técnico: Javier Blanc, Farmacéutico
M.P. 18778 – M.N. 15755
Laboratorios FranceLab Argentina
Lamadrid 665. Troncos del Talar. CP 1617. Tigre. Bs As
Tel: 11-4715-9532
www.francelab.com.ar


Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de Calidad
FranceLab Argentina S.A.



PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE ROTULO-

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE

**PIOTAMAX MET 15/850mg
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg
PIOGLITAZONA 15 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta

LOTE
VENCIMIENTO

FÓRMULA

Fórmula Unitaria : Metformina Clorhidrato 850,0 mg; Pioglitazona Clorhidrato 16,53 mg (equivalente a Pioglitazona 15 mg); Celulosa microcristalina 101 261,67 mg; Croscarmelosa sodica 20,60 mg; PVP K30 40,6 mg; Estearato de magnesio 10,2 mg; Opadry II 65 F 36,0 mg

Acción Terapéutica.
Ver prospecto adjunto

Presentación.

PIOTAMAX MET se presenta en comprimidos recubiertos de 15mg de clorhidrato de pioglitazona/850mg de metformina en envases conteniendo 30, 60, 100, 250, 500, y 1000 comprimidos, siendo las tres ultimas de uso hospitalario.

Conservar a temperatura no mayor de 30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX

Aprobado por Disposición N°

Director Técnico: Javier Blanc, Farmacéutico
M.P. 18778 – M.N. 15755
Laboratorios FranceLab Argentina
Lamadrid 665. Troncos del Talar. CP 1617. Tigre. Bs As
Tel: 11-4715-9532
www.franceleb.com.ar



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

**PIOTAMAX MET 15/500mg 15/850mg
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg y 850 mg
PIOGLITAZONA 15 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

Fórmula Unitaria : Metformina Clorhidrato 500, 0 mg; Pioglitazona Clorhidrato 16,53 mg (equivalente a Pioglitazona 15 mg); Celulosa microcristalina 101 141,35 mg; Croscarmelosa sodica 12,12 mg; PVP K30 24,0 mg; Estearato de magnesio 6,0 mg; Opadry II 65 F 21,0 mg

Fórmula Unitaria : Metformina Clorhidrato 850,0 mg; Pioglitazona Clorhidrato 16,53 mg (equivalente a Pioglitazona 15 mg); Celulosa microcristalina 101 261,87 mg; Croscarmelosa sodica 20,60 mg; PVP K30 40,8 mg; Estearato de magnesio 10,2 mg; Opadry II 85 F 36,0 mg

Código ATC: A10BD05

Farmacología.

Mecanismo de acción: PIOTAMAX MET 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 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 γ). 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 γ modula la transcripción de un número de genes


Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FrancoLab Argentina S.A.



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 las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 ni en las personas normales (salvo en circunstancias especiales, ver Precauciones generales: Clorhidrato de metformina) ni causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina no 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 PIOTAMAX MET 5mg/500mg y 15mg/850mg, el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{máx}) de la pioglitazona y la metformina después de una única dosis del comprimido combinado fueron bioequivalentes a los de ACTOS 15mg administrado en ayunas concomitantemente con Glucophage® (metformina clorhidrato) en comprimidos (500mg u 850mg respectivamente) a sujetos sanos (Tabla 1).

La administración de PIOTAMAX MET 15mg/850mg 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 500mg de metformina administrado en ayunas es aproximadamente del 50%-60%. Los



PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO-

estudios que utilizaron una única dosis por vía oral de comprimidos de metformina de 500mg a 1.500mg, y 850mg a 2.550mg 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 850mg 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 $0,63 + 0,41$ (promedio + 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 850mg fue de un promedio de $654 + 358$ 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 dentro de 24-48 horas y son generalmente <1m/mi. Durante los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5m/mi 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 6b/cortisol urinario medida en pacientes tratados con



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.

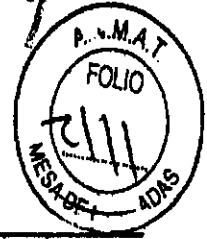
pioglitazona mostró que la pioglitazona no es un fuerte inductor de la enzima CYP3A4. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 15% al 30% de la dosis de pioglitazona se recupera en la orina. La eliminación renal de la pioglitazona no es significativa y el fármaco se excreta principalmente en forma de metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayoría de la dosis oral se excreta intacta o en forma de metabolitos en la bilis y se elimina en las heces. La vida media en suero de la pioglitazona y la pioglitazona total oscila de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene un clearance aparente, CL/F, de 5 a 7 l/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 compartimento 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 60ml/min) a grave (<30ml/min) en comparación con las personas sanas. Clorhidrato de metformina: en pacientes con función renal reducida (en base a clearance de creatinina) la vida media de la metformina en sangre y plasma se prolonga y el clearance renal disminuye en proporción a la disminución del clearance de creatinina (ver Contraindicaciones y Advertencias, Clorhidrato de metformina, Farmacología, Farmacocinética). Como la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, PIOTAMAX MET también está contraindicado en estos pacientes. Insuficiencia hepática: clorhidrato de pioglitazona: en comparación con controles normales, los sujetos con trastornos de la función hepática (Grado Child-Pugh B/C) tienen una reducción de aproximadamente un 45% de las concentraciones máximas promedio de pioglitazona y de pioglitazona total, pero ningún cambio en los valores promedio AUC. El tratamiento con PIOTAMAX MET no se deberá iniciar si el paciente muestra evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas séricas (ALT) de más de 2,5 veces el límite superior del rango normal. (Ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona). Clorhidrato de metformina: no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en sujetos con insuficiencia hepática. Pacientes 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 $C_{máx}$ aumenta en comparación con los pacientes jóvenes saludables. De estos datos, surge que el cambio en la farmacocinética de metformina con la edad está representado principalmente por un cambio en la función renal. El tratamiento con PIOTAMAX MET no se podrá iniciar en pacientes de >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 Dosificación).
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 500mg de metformina con las comidas, los valores de $C_{máx}$ 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. 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 $C_{máx}$ 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 (1.000mg) 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 el producto, 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 45mg una vez al día. A continuación se detallan los resultados. Anticonceptivos orales: la



Javier Basso
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
Francelab Argentina S.A.



PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO-

coadministración de pioglitazona (45mg una vez al día) y anticonceptivos orales (1mg de noretindrona y 0,035mg 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 $C_{m\acute{a}x}$ de etinilestradiol, respectivamente. No hubieron cambios significativos en el AUC (0-24 h) y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 7,5mg de midazolam en jarabe, dio como resultado una reducción del 26% de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC de midazolam. Nifedipina ER: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con 30mg 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 $C_{m\acute{a}x}$ y 0,88 (0,80-0,96) para el AUC. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética de la nifedipina, se desconoce la significación clínica de esta observación. Ketoconazol: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con ketoconazol 200mg 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 $C_{m\acute{a}x}$, 1,34 (1,26-1,41) para el AUC y 1,87 (1,71-2,04) para la $C_{m\acute{m}n}$. Atorvastatina cálcica: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con atorvastatina cálcica 80mg 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 $C_{m\acute{a}x}$, 0,76 (0,65-0,88) para el AUC y 0,96 (0,87-1,05) para la $C_{m\acute{m}n}$. Para la atorvastatina intacta, la relación cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) fue de 0,77 (0,66-0,90) para la $C_{m\acute{a}x}$, 0,86 (0,78-0,94) para el AUC y 0,92 (0,82-1,02) para la $C_{m\acute{m}n}$. Citocromo P450: ver Precauciones e Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona. Gemfibrozil: la administración concomitante de gemfibrozil (600mg 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 (600mg dos veces al día por vía oral), provocó una exposición a la pioglitazona (AUC0-24) del 226%, en relación a la exposición a la pioglitazona en ausencia de gemfibrozil (ver Precauciones e Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona). Rifampicina: la administración concomitante de rifampicina (600mg por vía oral una vez al día), un inductor de la CYP2C8, con pioglitazona (30mg por vía oral), a 10 voluntarios sanos tratados previamente durante 5 días con rifampicina (600mg 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, glicipizida, digoxina, warfarina, clorhidrato de ranitidina o teofilina. Clorhidrato de metformina: ver Precauciones e 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. Estudios clínicos: no se realizaron estudios de eficacia clínica con PIOTAMAX MET. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de los componentes individuales se han establecido previamente y se han evaluado en dos estudios clínicos la coadministración de los componentes individuales en cuanto a la eficacia y seguridad. Estos estudios clínicos establecieron el beneficio agregado de la pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada mientras estaban bajo tratamiento con metformina. Se demostró la bioequivalencia de ambas concentraciones de PIOTAMAX MET con la coadministración de comprimidos de pioglitazona y metformina (Ver Farmacología, Farmacocinética y metabolismo de los fármacos).

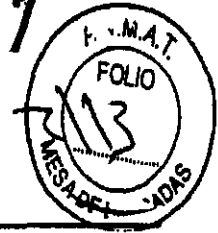
Indicaciones.

PIOTAMAX MET está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 que ya están siendo tratados con una combinación de pioglitazona y metformina o cuya diabetes no 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.

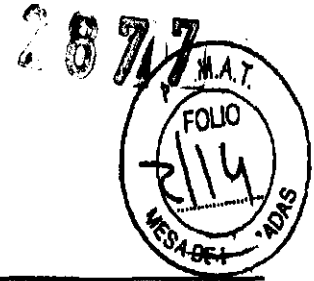
Dosificación.



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
Francelab Argentina S.A.



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 45mg y de metformina de 2.550mg. Recomendaciones de dosis: la selección de la dosis inicial de PIOTAMAX MET debe basarse en el régimen actual del paciente de pioglitazona y/o metformina. Luego de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX MET, 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) PIOTAMAX MET debe administrarse en dosis diarias divididas, con las comidas, para reducir los efectos colaterales de tipo gastrointestinal asociados con la metformina. Dosis inicial para pacientes inadecuadamente controlados con la metformina como monoterapia: en base a la dosis inicial habitual de pioglitazona (15-30mg diarios), PIOTAMAX MET puede iniciarse con el comprimido de 15mg/500mg o 15mg/850mg 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 (500mg dos veces al día u 850mg al día), PIOTAMAX MET puede iniciarse con 15mg/500mg dos veces al día o 15mg/850mg 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: PIOTAMAX MET puede iniciarse con comprimidos de 15mg/500mg o 15mg/850mg 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 PIOTAMAX MET en pacientes antes tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales y que cambiaron a PIOTAMAX MET. Cualquier cambio en el tratamiento de diabetes tipo 2 debe resolverse con un monitoreo cuidadoso y adecuado ya que se pueden producir cambios en el control de la glucemia. Se debe dar el tiempo suficiente para evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada. 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 práctica clínica, se recomienda que los pacientes sean tratados con PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET durante el embarazo o a pacientes pediátricos. La dosis inicial y de mantenimiento de PIOTAMAX MET debe ser conservadora en los pacientes con edad avanzada, debido a su potencial de tener una función renal reducida. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes de edad avanzada, los pacientes debilitados o desnutridos no deben recibir la dosis máxima de



PIOTAMAX MET. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con la metformina, particularmente en las personas de edad avanzada (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina y Precauciones generales, Clorhidrato de metformina). El tratamiento con PIOTAMAX MET 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, Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática). Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con PIOTAMAX MET y luego periódicamente (ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona y Precauciones, Análisis de laboratorio). Máxima dosis recomendada: PIOTAMAX MET Comprimidos se presenta en dosis de 15mg de pioglitazona y 500mg de metformina o en 15mg de pioglitazona y 850mg de metformina para administración oral. La máxima dosis diaria recomendada de pioglitazona es de 45mg. La máxima dosis diaria recomendada de metformina es de 2.550mg en adultos.

Contraindicaciones.

Pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA (ver Advertencias). Además PIOTAMAX MET (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 $>1,5\text{mg/dl}$ (hombres), $>1,4\text{mg/dl}$ (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 PIOTAMAX MET. 3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética se debe tratar con Insulina. PIOTAMAX MET deberá discontinuarse temporariamente en pacientes que deban hacerse estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de materiales de contraste con yodo, porque el uso de tales materiales puede causar alteraciones agudas de la función renal (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina).

Reacciones adversas.

Más de 8.500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con pioglitazona, en estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego. Estos incluyeron 2.605 pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2 tratados con pioglitazona del estudio. Más de 6.000 pacientes han sido tratados durante seis meses o más y más de 4.500 pacientes por un año o más. Más de 3.000 pacientes han



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.



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 30mg 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 30mg con metformina y pioglitazona 45mg 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.

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 <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 7,5mg a 45mg) 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). 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


Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.



vitamina B12 (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina). Niveles de transaminasas séricas: durante todos los estudios clínicos realizados en EE.UU., 14 de los 4.780 (0,30%) pacientes tratados con pioglitazona tuvieron valores de TGP >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 2.150 a 11.400 U/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.

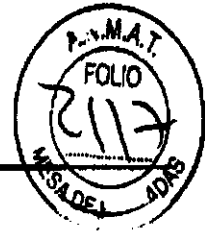
Precauciones.

Clorhidrato de pioglitazona: generales: la pioglitazona ejerce su efecto hipoglucemiante sólo en presencia de insulina. Por lo tanto, PIOTAMAX MET no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hipoglucemia: los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia, y puede ser necesario reducir la dosis del agente concomitante. 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. En



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
Francelab Argentina S.A.

PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO-

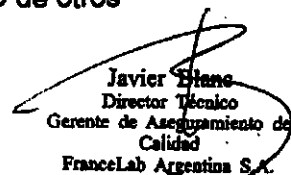


experiencias post-marketing con pioglitazona, los casos de insuficiencia cardíaca congestiva se informaron en pacientes con y sin cardiopatías conocidas previamente. Edema: en todas los estudios clínicos de pioglitazona realizados en EE.UU. se informó edema más frecuentemente en los pacientes tratados 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, PIOTAMAX MET 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 pacientes). 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.

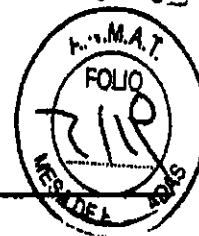
Ovulación: el tratamiento con pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por lo tanto se recomienda que las mujeres premenopáusicas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con . Este posible efecto no ha sido investigado 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). PIOTAMAX MET puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y del hematocrito. Efectos hepáticos: en estudios clínicos de pre-aprobación realizados en todo el mundo, más de 4.500 personas fueron tratadas con pioglitazona. En estudios clínicos de EE.UU., más de 4.700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron pioglitazona. No hubo pruebas de hepatotoxicidad o aumento de los niveles de la TGP inducidos el fármaco en estos estudios. Durante los estudios controlados contra placebo llevados a cabo en EE.UU., antes de su aprobación, un total de 4 sobre 1.526 pacientes (0,26%), tratados con pioglitazona y 2 sobre 793 (0,25%) pacientes que recibieron placebo, presentaron valores de TGP >3 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 PIOTAMAX MET se hagan controles periódicos de las enzimas hepáticas. Los niveles de la TGP sérica se deben evaluar antes de comenzar el tratamiento con PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET no se debe comenzar si el paciente presenta evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o los niveles de la TGP exceden 2,5 veces el límite superior 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 PIOTAMAX MET se deben evaluar para determinar la causa del aumento de las enzimas hepáticas. El comienzo o la continuación del tratamiento con PIOTAMAX MET en pacientes con enzimas hepáticas medianamente elevadas se debe decidir con precaución y la decisión debe incluir un seguimiento clínico adecuado que puede implicar monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas. Si los niveles de las transaminasas séricas aumentan (TGP >2,5 veces el límite superior del rango normal) se deben realizar análisis más frecuentes de la función hepática hasta que los niveles vuelvan a lo normal o a los valores anteriores al tratamiento. Si los niveles de la TGP exceden las 3 veces el límite superior del rango normal se debe repetir el análisis lo antes posible. Si los niveles la TGP siguen >3 veces el límite superior del rango normal o si el paciente tiene ictericia, se discontinuará el uso de PIOTAMAX MET. Edema macular: en la experiencia post comercialización, se ha informado edema macular en pacientes diabéticos que recibían pioglitazona u otra tiazolidinediona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros fueron diagnosticados en el transcurso de un examen oftalmológico de rutina. Algunos 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



Javier Etiano
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.

PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO-

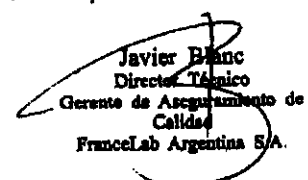
hallazgos físicos (ver Reacciones adversas). Fracturas: en un estudio randomizado (PROactive) en pacientes con diabetes tipo 2 (duración media de la diabetes 9,5 años), se observó una incidencia aumentada de fracturas óseas en pacientes mujeres que recibían pioglitazona. Durante un seguimiento promedio de 34,5 meses, la incidencia de fracturas en mujeres fue del 5,1% (44/870) para la pioglitazona versus 2,5% (23/905) para el placebo. Esta diferencia fue observada después del primer año de tratamiento y permaneció durante el curso del estudio. La mayoría de 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% (30/1.735) versus placebo 2,1% (37/1.728). 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 PIOTAMAX MET. En pacientes de edad avanzada, PIOTAMAX MET 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 >60 años, la función renal debe ser monitoreada regularmente y generalmente PIOTAMAX MET no debe ajustarse a la dosis máxima del componente metformina (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina y Dosificación). Antes de comenzar el tratamiento con PIOTAMAX MET y posteriormente al menos en forma anual, se debe evaluar la función renal y verificar su normalidad. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de disfunción renal, se deberá evaluar más frecuentemente la función renal y se deberá discontinuar el tratamiento con PIOTAMAX MET si se observa evidencia de disfunción renal. Uso de medicaciones concomitantes que puedan afectar la función renal o la disposición de metformina: debe usarse con precaución la medicación concomitante que puede afectar la función renal o producir cambios hemodinámicos significativos o que pueda interferir con la disponibilidad de metformina, tales como fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de metformina). Estudios radiológicos con uso de materiales de contraste intravasculares con 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, PIOTAMAX MET



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.

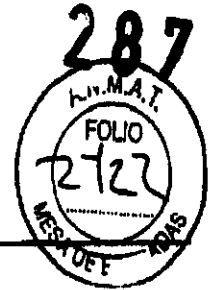


deberá discontinuarse provisoriamente al momento del procedimiento o antes y no se podrá tomar durante las 48 horas posteriores al procedimiento y sólo se podrá volver a administrar después de haberse reevaluado la función renal y confirmado que ésta es normal. Estados hipóxicos: el colapso cardiovascular (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 y también pueden causar uremia pre-renal. Cuando estas afecciones se producen en pacientes que reciben tratamiento con PIOTAMAX MET, el fármaco deberá discontinuarse de inmediato. Procedimientos quirúrgicos: el uso de PIOTAMAX MET debe suspenderse provisoriamente en caso de que se deba realizar algún procedimiento quirúrgico (excepto los procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no se deberá reiniciar hasta que la ingesta oral del paciente se reanude y la función renal se haya evaluado como normal. Consumo de alcohol: se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes, por lo tanto, deberán ser advertidos sobre el excesivo consumo de alcohol, agudo o crónico, mientras se los trata con PIOTAMAX MET. Disfunción hepática: como la disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, PIOTAMAX MET debe en general evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Niveles de vitamina B12: en estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos previamente normales de vitamina B12, sin manifestación clínica, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, posiblemente 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 PIOTAMAX MET y cualquier anomalía aparente debe investigarse y tratarse adecuadamente (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina y Pruebas de laboratorio). Algunas personas (con consumo o absorción inadecuados de calcio o vitamina B12) parecen tener predisposición a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B12 sérica en intervalos de 2 a 3 años pueden ser útiles. Cambios en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada que toma PIOTAMAX MET y desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedades vagas y poco definidas) debe ser evaluado enseguida para buscar pruebas de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación deberá incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si así se indica, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce acidosis en cualquiera de sus formas, se debe discontinuar de inmediato PIOTAMAX MET y se deben iniciar las medidas correctivas adecuadas (ver Advertencias,

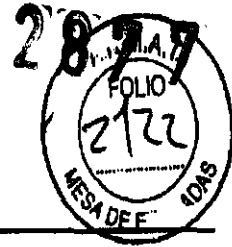


Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S/A.

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 temporal del control glucémico. En esos casos, puede ser necesario discontinuar PIOTAMAX MET y provisoriamente administrar insulina. El tratamiento con PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET. Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX MET en todos los pacientes y luego, periódicamente, a criterio del médico (ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona, y Reacciones adversas, Niveles de transaminasas séricas). Se debe realizar un monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina-hematocrito y los índices de hematíes) y de la función renal (creatinina sérica) al menos una vez al año. Aunque raramente se han observado casos de anemia megaloblástica con el tratamiento con metformina, si se observara, se deberá excluir la deficiencia de vitamina B12. Información para pacientes: los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de atenerse a las instrucciones de dieta, programa de ejercicios regulares y estudios periódicos de glucosa en sangre y A1C. Durante los 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 PIOTAMAX MET de inmediato y notificar enseguida a su médico si se produjeran hiperventilación, mialgia, malestar, somnolencia inusual u otros síntomas inexplicables no específicos. Los síntomas gastrointestinales son comunes durante el inicio del tratamiento con metformina y se pueden producir durante el inicio del tratamiento con PIOTAMAX MET; sin embargo, los pacientes deben consultar a su médico si desarrollan síntomas inexplicables. Aunque no haya probabilidad de que los síntomas gastrointestinales que se producen después de la estabilización se relacionen con los fármacos, si se producen estos síntomas se evaluarán para determinar si se pueden deber a



acidosis láctica u otra enfermedad grave. Los pacientes deben ser asesorados contra el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, mientras reciben PIOTAMAX MET. Los pacientes que experimenten un aumento inusualmente rápido de peso o edema o que desarrollen problemas respiratorios o demás síntomas de insuficiencia cardíaca mientras toman PIOTAMAX MET deben de inmediato informar estos síntomas a su médico. Los pacientes deben ser informados de que se realizarán análisis de sangre para monitorear la función hepática antes del comienzo del tratamiento y posteriormente en forma periódica a criterio del médico. Los pacientes deben consultar al médico en caso de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura inexplicables. Los pacientes deben ser informados sobre la importancia de los estudios regulares de la función renal y parámetros hematológicos durante el tratamiento con PIOTAMAX MET. El tratamiento con una tiazolidinediona, que es el principio activo pioglitazona del comprimido de PIOTAMAX MET, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Como resultado, estas pacientes pueden tener mayor riesgo de embarazo durante el tratamiento con PIOTAMAX MET. Por lo tanto, se debe recomendar a estas mujeres premenopáusicas los métodos adecuados de anticoncepción. Este posible efecto no ha sido investigado en estudios clínicos por lo tanto se desconoce la frecuencia. El tratamiento hipoglucemiante combinado puede causar hipoglucemia. Cuando se comienza a administrar el PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET en animales. Los datos con los que se cuenta provienen de estudios realizados con cada una de las dos drogas por separado. Durante la evaluación prospectiva de la citología urinaria con más de 1.800 pacientes tratados con pioglitazona en estudios clínicos de hasta un año de duración, no se identificaron nuevos casos de tumores de vejiga. En dos estudios de 3 años de duración en los cuales se comparó pioglitazona contra placebo o contra gliburida, hubo 16/3.656 (0,44%) reportes de cáncer de vejiga en pacientes que recibieron pioglitazona, comparado con 5/3.679 (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. tiphimurium), 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. 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 PIOTAMAX MET durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con PIOTAMAX MET o sus componentes individuales. No se realizaron estudios con animales con los productos combinados en PIOTAMAX MET. Lactancia: no se han realizado estudios con los componentes combinados de PIOTAMAX MET. No se conoce si la pioglitazona y/o metformina se excretan en la leche materna. Como muchos fármacos sí lo hacen, PIOTAMAX MET no debe administrarse a mujeres que están amamantando. Si se discontinúa PIOTAMAX MET, y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa en sangre, debe considerarse la posibilidad de tratar a la madre con insulina. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad ni la eficacia de PIOTAMAX MET en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: clorhidrato de pioglitazona: aproximadamente 500 pacientes de los estudios clínicos controlados con placebo que se realizaron con pioglitazona, eran de 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la eficacia y la seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes. Clorhidrato de metformina: los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si respondían en forma diferente de los más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los mayores y los más jóvenes. Se sabe que la metformina se elimina por vía renal y que el riesgo de reacciones adversas graves al fármaco es mayor en los pacientes con disfunción renal. PIOTAMAX MET sólo se debe usar en pacientes con función renal normal (ver Contraindicaciones, Advertencias, Clorhidrato de metformina y Farmacología, Poblaciones especiales). Como la vejez está asociada a una reducción de la función renal, PIOTAMAX MET 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 PIOTAMAX MET (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina y Dosificación).

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 PIOTAMAX MET (clorhidrato de

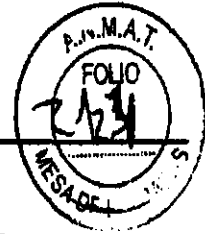


Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
Francelab Argentina S.A.



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 ($>5\text{mmol/l}$), 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 $>5\text{mg/ml}$. La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1.000 pacientes/año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1.000 pacientes/año). En una exposición de más de 20.000 pacientes/año a la metformina en estudios clínicos, no se informó acidosis láctica. Los casos informados se produjeron sobre todo en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluso trastorno renal intrínseco e hipoperfusión renal, con frecuencia con múltiples problemas quirúrgicos y médicos concomitantes y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable, con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta a medida que aumentan el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, por lo tanto, reducirse en forma significativa mediante monitoreos regulares de la función renal en pacientes que tomen metformina y usando la mínima dosis eficaz de metformina. En particular, el tratamiento de las personas mayores debería estar acompañado por 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 debería 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

PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO -



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 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 5mmol/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, puede causar retención de líquidos si se usa sola o combinada 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; PIOTAMAX MET no está recomendado en estos pacientes (ver Advertencias, Contraindicaciones y Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona, Cardiovascular). El tratamiento con PIOTAMAX MET debe iniciarse con la menor dosis aprobada si se lo prescribe a pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (Clase II de la NYHA). Si es necesario un posterior aumento de la dosis, la misma debe aumentarse gradualmente sólo



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
Francelab Argentina S.A.

después de varios meses de tratamiento con monitoreo minucioso del aumento de peso, edema, o signos o síntomas de exacerbación de la ICC.

Cancer de Vejiga: Es posible que haya una mayor probabilidad de desarrollar cancer de vejiga cuando usted consume Piotamax Met. No debería administrarse Piotamax Met si Ud. está recibiendo tratamiento específico para cancer de vejiga. Consulte a su medico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de cancer de vejiga:

- Sangre o coloración roja en la orina
- Aumento en la necesidad de orinar
- Dolor al orinar

Interacciones.

Clorhidrato de pioglitazona: los estudios de interacciones medicamentosas in vivo sugrieron 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, interacciones droga-droga, Clorhidrato de pioglitazona). **Clorhidrato de metformina; furosemida:** un estudio de interacción entra 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$. 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, triamtereno, 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 orai

PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO -

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 PIOTAMAX MET y/o del fármaco que interfiera en aquellos pacientes que tomen medicaciones catiónicas que se eliminan 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, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran tales fármacos a un paciente que toma PIOTAMAX MET el paciente debe ser observado minuciosamente para mantener un control glucémico adecuado. En pacientes sanos, la farmacocinética de la metformina y el propranolol y la metformina y el ibuprofeno no se vio afectada por la coadministración en estudios de interacción de 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.

Conservación.

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

Sobredosificación.

Clorhidrato de ploglitazona: durante estudios clínicos controlados, se informó un caso de sobredosis con ploglitazona. Un paciente de sexo masculino tomó 120mg por día durante cuatro días, luego 180mg por día durante siete días. El paciente negó sentir cualquier sintoma 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. 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 170ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar la metformina acumulada en

PIOTAMAX MET
- PROYECTO DE PROSPECTO-

pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse durante las 24 horas 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.

Presentación.

PIOTAMAX MET se presenta en comprimidos recubiertos de 15mg de clorhidrato de pioglitazona/500mg de clorhidrato de metformina y 15mg de clorhidrato de pioglitazona/850mg de metformina en envases conteniendo 30, 60, 100, 250, 500, y 1000 comprimidos, siendo las tres últimas de uso hospitalario.

- Conservar a temperatura no mayor de 30° C.*
- Mantener fuera del alcance de los niños.*

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX

Aprobado por Disposición N°

Director Técnico: Javier Blanc, Farmacéutico
M.P. 18778 – M.N. 15755
Laboratorios FranceLab Argentina
Lamadrid 665. Troncos del Talar. CP 1617. Tigre. Bs As
Tel: 11-4715-9532
www.francelab.com.ar



Javier Blanc
Director Técnico
Gerente de Aseguramiento de
Calidad
FranceLab Argentina S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002981-11-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2877, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por FRANCELAB S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PIOTAMAX MET

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 25 DE MAYO 259, GUALEGUAY, ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PIOTAMAX MET 15/500 mg.

Clasificación ATC: A10BD05.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

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

0, Concentración/es: 500.00 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15 mg de PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500.00 mg, PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.0 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 141.35 mg, PVP K 30 24.0 mg, OPADRY II 85F 21.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

M



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

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PIOTAMAX MET 15/850 mg.

Clasificación ATC: A10BD05.

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

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

Concentración/es: 850.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 15.0 mg de PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 850.0 mg, PIOGLITAZONA (COMO CLORHIDRATO) 15.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20.60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 261.87 mg, PVP K 30 40.8 mg, OPADRY II 85F 36.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario



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

exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a FRANCELAB S.A. el Certificado N° **56701**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **22 MAY 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

✓

2877

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