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

DISPOSICIÓN N° 7332

BUENOS AIRES, 27 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017473-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACTORIL / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA - GLIMEPIRIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA (COMO BASE) 30 mg – GLIMEPIRIDA 2 mg, aprobada por Certificado Nº 55.829.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 7332

Que a fojas 180 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACTORIL / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA - GLIMEPIRIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA (COMO BASE) 30 mg – GLIMEPIRIDA 2 mg, aprobada por Certificado Nº 55.829 y Disposición Nº 6323/10, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 63 a 128.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6323/10 los prospectos autorizados por las fojas 63 a 84 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN N° 7332

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.829 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017473-11-5

DISPOSICION Nº 7332

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

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7332..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.829 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACTORIL / CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA - GLIMEPIRIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA (COMO BASE) 30 mg – GLIMEPIRIDA 2 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6323/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020790-09-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 6323/10.-	Prospectos de fs. 63 a 128, corresponde desglosar de fs. 63 a 84.-

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

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.829 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....27 OCT 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-017473-11-5

DISPOSICIÓN Nº 7332

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

js

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 63 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

ACTORIL **Listas N° T103, T104**

CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA Y GLIMEPIRIDA

Comprimidos - Expendio bajo receta –Industria Japonesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de Actoril contiene: Clorhidrato de Pioglitazona (como base) 30 mg y 2 mg de Glimepirida, croscarmelosa sódica NF, lactosa monohidrato NF, estearato de magnesio NF, hidroxipropilcelulosa NF, polisorbato 80 NF y celulosa microcristalina NF.

Cada comprimido de Actoril contiene: Clorhidrato de Pioglitazona (como base) 30 mg y 4 mg de Glimepirida, croscarmelosa sódica NF, lactosa monohidrato NF, estearato de magnesio NF, hidroxipropilcelulosa NF, polisorbato 80 NF y celulosa microcristalina NF.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético.

INDICACIONES

Actoril es un producto combinado de una tiazolidinediona y una sulfonilurea indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que ya están siendo tratados con una tiazolidinediona y una sulfonilurea o que presentan insuficiente control glucémico con la monoterapia con una tiazolidinediona o con una sulfonilurea.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Actoril combina dos agentes antihiperglucemiantes con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, Clorhidrato de Pioglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidinedionas y Glimepirida, un miembro de la clase de las sulfonilureas. Las tiazolidinedionas son agentes sensibilizantes de la insulina que actúan fundamentalmente mejorando el aprovechamiento de la glucosa periférica, mientras que las sulfonilureas son secretagogos de insulina que actúan fundamentalmente estimulando la liberación de insulina desde las células beta pancreáticas funcionales.

Clorhidrato de Pioglitazona: El mecanismo de acción de Pioglitazona depende de la presencia de insulina. La Pioglitazona disminuye la resistencia a la insulina en el hígado y tejidos periféricos provocando una mayor utilización de glucosa insulinodependiente y una disminución de la producción de glucosa hepática. La Pioglitazona es un potente y altamente selectivo agonista del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPARγ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insu-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 64 MESA DE ENTRADAS

lina tales como tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPARγ modula la transcripción de un número de genes sensibles a la insulina que participan en el control del metabolismo de lípidos y glucosa. En modelos de diabetes en animales, Pioglitazona reduce la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia típicos de los estados de resistencia a la insulina tales como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por Pioglitazona aumentan la sensibilidad de los tejidos dependientes de la insulina, según se ha observado en numerosos modelos animales de resistencia a la insulina. Debido a que Pioglitazona intensifica los efectos de la insulina circulante (al disminuir la resistencia a la insulina), no reduce los niveles de glucosa en sangre en modelos animales sin insulina endógena.

Glimepirida: El mecanismo de acción principal de Glimepirida en reducir la glucemia parece depender de la estimulación de la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas funcionales. Además, los efectos extrapancreáticos también desempeñan un papel importante en la actividad de las sulfonilureas como Glimepirida. Esta afirmación se encuentra avalada por estudios preclínicos y clínicos que demuestran que la administración de Glimepirida puede aumentar la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. Estos hallazgos coinciden con los resultados de un estudio a largo plazo, aleatorizado y controlado con placebo, en el cual el tratamiento con Glimepirida mejoró la respuesta postprandial a la insulina/péptido-C y el control glucémico general sin producir aumentos clínicamente importantes en las concentraciones de insulina/péptido-C en ayunas. Sin embargo, al igual que con otras sulfonilureas, aún no se ha establecido claramente el mecanismo por el cual Glimepirida reduce las concentraciones de glucemia durante su administración prolongada.

Farmacocinética y metabolismo del fármaco

Absorción y biodisponibilidad: Se realizaron estudios de bioequivalencia después de la administración de una dosis única de los comprimidos de 30 mg/2 mg y 30 mg/4 mg de Actoril y de la administración concomitante de ACTOS (30 mg) y Glimepirida (2 mg ó 4 mg) en ayunas en sujetos sanos. De acuerdo con el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de Pioglitazona y Glimepirida, Actoril 30 mg/2 mg y 30 mg/4 mg fueron bioequivalentes a ACTOS 30 mg administrado concomitantemente con Glimepirida (2 mg ó 4 mg, respectivamente) (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (DS) de Actoril

Régimen		N	AUC (0-inf) (ng h/mL)	N	C_{max} (ng/mL)	N	T_{max} (h)	N	$T_{1/2}$ (h)
Actoril 30 mg/2 mg	Pioglitazona	58	11414 (2704)	66	910 (336)	66	1,81 (1,11)	65	14,02 (6,23)
	Glimepirida	62	651 (239)	66	156 (52,5)	66	1,39 (0,29)	63	7,05 (4,32)
Comprimidos de 30 mg de Pioglitazona + 2 mg de Glimepirida	Pioglitazona	58	11496 (2926)	66	975 (367)	66	1,48 (1,13)	65	12,71 (5,60)
	Glimepirida	62	635 (240)	66	165 (53,1)	66	1,36 (0,35)	63	5,54 (4,21)
Actoril 30 mg/4 mg	Pioglitazona	55	11119 (3399)	67	1062 (333)	67	1,53 (0,81)	67	10,88 (4,71)
	Glimepirida	64	1645 (576)	67	319 (95,3)	67	1,45 (0,39)	64	10,52 (3,49)
Comprimidos de 30 mg de Pioglitazona + 4 mg de Glimepirida	Pioglitazona	55	10674 (2895)	67	1026 (346)	67	1,52 (1,95)	67	12,21 (6,30)
	Glimepirida	64	1590 (554)	67	313 (97,8)	67	1,76 (1,13)	64	9,07 (3,47)

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

7332

3

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 65 MESA DE ENTRADAS

La administración de Actoril con las comidas no produjo ningún cambio en la exposición sistémica de Pioglitazona o Glimepirida. La presencia de alimentos no alteró significativamente el tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima de Pioglitazona o Glimepirida ni la exposición máxima (C_{max}) de Pioglitazona. Sin embargo, la C_{max} de Glimepirida aumentó un 22% cuando se administró Actoril con las comidas.

Clorhidrato de Pioglitazona: Luego de la administración oral en ayunas, Pioglitazona se detecta primero en suero dentro de los 30 minutos, observándose concentraciones máximas dentro de las 2 horas.

Glimepirida: Luego de la administración oral, Glimepirida se absorbe completamente (100%) en el aparato gastrointestinal. Los estudios con dosis orales únicas en sujetos normales y con dosis orales múltiples en pacientes con diabetes tipo 2 demostraron una significativa absorción de Glimepirida alrededor de 1 hora después de la administración y una C_{max} en 2 a 3 horas.

Distribución

Clorhidrato de Pioglitazona: El volumen de distribución aparente medio (Vd/F) de Pioglitazona después de la administración de una dosis única es de 0,63 ± 0,41 (media ± DS) L/kg de peso corporal. Pioglitazona se une en alto grado a las proteínas (>99%) séricas humanas, principalmente a la albúmina sérica. Pioglitazona también se une a las otras proteínas séricas, pero con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M-IV también se unen en gran proporción (>98%) a la albúmina sérica.

Glimepirida: Después una dosis intravenosa (IV) en sujetos normales, el Vd/F fue de 8,8 L (113 mL/kg) y el clearance (CL) corporal total fue de 47,8 mL/min. La unión a las proteínas fue mayor del 99,5%.

Metabolismo

Clorhidrato de Pioglitazona: Pioglitazona es metabolizada ampliamente por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también son parcialmente convertidos a conjugados glucurónidos o de sulfato. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxiderivados de Pioglitazona) y M-III (cetoderivado de Pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2. Además de Pioglitazona, los M-III y M-IV son las principales especies relacionadas con el fármaco detectadas en el suero humano después de la administración de dosis múltiples. En estado estable, en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, Pioglitazona representa aproximadamente un 30% a 50% de las concentraciones séricas máximas totales y 20% a 25% del AUC total. Los datos *in vitro* demuestran que varias isoformas CYP participan en el metabolismo de Pioglitazona. Las isoformas del citocromo P450 implicadas son CYP2C8 y, en menor grado, CYP3A4 además de una variedad de otras isoformas tales como la CYP1A1 principalmente extrahepática. Se han realizado estudios *in vivo* de Pioglitazona en combinación con inhibidores y sustratos del P450. La relación hidroxicortisol 6β/cortisol urinario determinada en pacientes tratados con Pioglitazona demostró que Pioglitazona no es un fuerte inductor de la enzima CYP3A4.

Glimepirida: La Glimepirida se metaboliza completamente por biotransformación oxidativa tras la adminis-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 66 MESA DE ENTRADAS

tración por vía intravenosa u oral. Sus principales metabolitos son el ciclohexilhidroximetil derivado (M-I) y el carboxi derivado (M-II). La CYP2C9 participa en la biotransformación de Glimepirida a M-I. M-I se metaboliza posteriormente a M-II por una o varias enzimas citosólicas. En un modelo animal, M-I pero no M-II, tiene aproximadamente un tercio de la actividad farmacológica de la droga madre; sin embargo, no se ha dilucidado si el efecto hipoglucemiante de M-I es clínicamente significativo.

Excreción y eliminación:

Clorhidrato de Pioglitazona: Luego de la administración oral, aproximadamente entre un 15% y 30% de la dosis de Pioglitazona se recupera en la orina. La eliminación renal de Pioglitazona no es significativa, excretándose principalmente en forma de metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayor parte de la dosis oral se excreta intacta o en forma de metabolitos en la bilis y se elimina en las heces. La vida media sérica promedio de Pioglitazona y Pioglitazona total oscila entre 3 y 7 horas y entre 16 y 24 horas, respectivamente. El clearance aparente, CL/F, calculado de Pioglitazona es de 5 a 7 L/h.

Glimepirida: Cuando se administró ^{14}C-Glimepirida por vía oral, aproximadamente el 60% de la radioactividad total se recuperó en la orina a los 7 días, de la cual M-I (principalmente) y M-II constituyeron el 80-90% de la radioactividad recuperada en la orina. Aproximadamente el 40% de la radioactividad total se recuperó en las heces y M-I y M-II (predominantemente) constituyeron alrededor del 70% de la radioactividad recuperada en las heces. No se detectaron restos de droga madre ni en la orina ni en las heces. No se observó excreción biliar significativa de Glimepirida o su metabolito M-I después de la administración intravenosa en pacientes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Clorhidrato de Pioglitazona: La vida media de eliminación sérica de Pioglitazona y de los metabolitos M-III y M-IV no sufre modificaciones en los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min) a severa (clearance de creatinina <30 mL/min) en comparación con las personas sanas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Glimepirida: Se realizó un estudio abierto con dosis únicas en 15 pacientes con insuficiencia renal. Se administró Glimepirida (3 mg) a 3 grupos de pacientes con diferentes niveles de clearance de creatinina (CLcr) medio; (Grupo I, CLcr = 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CLcr = 27,7 mL/min, n = 3) y (Grupo III, CLcr = 9,4 mL/min, n = 7). La Glimepirida fue bien tolerada en los 3 grupos. Los resultados revelaron que los niveles séricos de Glimepirida disminuyeron a medida que disminuyó la función renal. Sin embargo, los niveles séricos de M-I y M-II (valores medios de AUC) aumentaron 2,3 y 8,6 veces del Grupo I al Grupo III. La vida media aparente de eliminación ($T_{1/2}$) de Glimepirida no varió, mientras que la vida media de M-I y M-II aumentó a medida que disminuía la función renal. Sin embargo, la excreción urinaria media de M-I más M-II como porcentaje de la dosis se redujo (44,4%, 21,9% y 9,3% en los Grupos I a III). Los resultados de un es-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 67 MESA DE ENTRADAS

tudio de ajuste de dosis múltiples llevado a cabo en 16 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal en el que se utilizaron dosis de 1 a 8 mg diarios durante 3 meses fueron similares a los observados con dosis únicas. Todos los pacientes con CLcr inferior a 22 mL/min tuvieron un control adecuado de sus niveles de glucosa con un régimen posológico de sólo 1 mg diario. Los resultados de este estudio indicaron que puede administrarse una dosis inicial de 1 mg de Glimepirida a pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal, ajustándose posteriormente la dosis de acuerdo con los niveles de glucemia en ayunas (Ver Posología y Forma de Administración, Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia hepática

Clorhidrato de Pioglitazona: En comparación con controles normales, los sujetos con disfunción hepática (Grado Child Pugh B/C) presentan una reducción de aproximadamente un 45% en las concentraciones máximas medias de Pioglitazona y de Pioglitazona total, pero ningún cambio en los valores medios del AUC. No se recomienda el tratamiento con Actoril en pacientes con evidencia clínica de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasa séricas (TGP) mayores de 2,5 veces el límite superior del rango normal.

Glimepirida: No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Clorhidrato de Pioglitazona: En pacientes de edad avanzada sanos, 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 apenas más prolongados que en los sujetos más jóvenes. Estas variaciones no fueron de una magnitud que pudiera considerarse como clínicamente significativa.

Glimepirida: Se comparó la farmacocinética de Glimepirida entre pacientes con diabetes tipo 2 <65 años y >65 años en un estudio con dosis de 6 mg diarios. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de Glimepirida entre los dos grupos. El AUC medio en estado estable en los pacientes >65 fue un 13% inferior que en los pacientes más jóvenes; el clearance medio ajustado por el peso en los pacientes >65 fue un 11% más elevado que en los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios farmacocinéticos de Actoril en pacientes pediátricos.

Sexo

Clorhidrato de Pioglitazona: Como monoterapia y en combinación con sulfonilureas, Metformina o insulina, Pioglitazona mejoró el control glucémico en hombres y mujeres. Los valores medios de C_{max} y AUC aumentaron un 20% a 60% en las mujeres. Debido a que debe individualizarse el tratamiento para cada paciente a los efectos de lograr el control glucémico, no se recomienda ajustar la dosis en base al sexo solamente.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 68 MESA DE ENTRADAS

Glimepirida: No se observaron diferencias entre hombres y mujeres en la farmacocinética de Glimepirida cuando se realizaron ajustes en función de las diferencias en el peso corporal.

Raza

Clorhidrato de Pioglitazona: No se dispone de datos farmacocinéticos entre distintos grupos étnicos.

Glimepirida: No se realizaron estudios farmacocinéticos para evaluar los efectos de la raza, pero en estudios con Glimepirida controlados con placebo en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperglucemiante fue similar en los caucásicos (n = 536), negros (n = 63) y latinoamericanos (n = 63).

Otras poblaciones

Glimepirida: No se observaron diferencias importantes en el metabolismo de Glimepirida en sujetos identificados como metabolizadores de fármacos fenotípicamente diferentes por su metabolismo de esparteína. La farmacocinética de Glimepirida en pacientes patológicamente obesos fue similar a la del grupo con peso normal, excepto por una C_{max} y AUC más bajos. Sin embargo, debido a que no se normalizaron los valores de C_{max} ni de AUC por área de superficie corporal, los valores inferiores de C_{max} y AUC de los pacientes obesos se debieron probablemente a su sobrepeso y no a una diferencia en la cinética de Glimepirida.

Interacciones medicamentosas

La coadministración de Pioglitazona (45 mg) y una sulfonilurea (5 mg de Glipizida) administrados por vía oral una vez por día durante 7 días no alteró la farmacocinética en estado estable de Glipizida. Glimepirida y Glipizida tienen vías metabólicas similares y mediadas por CYP2C9; por lo tanto, se considera como improbable una interacción farmacológica entre Pioglitazona y Glimepirida. No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética entre drogas específicas y Actoril, aunque se han realizado con los componentes Pioglitazona y Glimepirida en forma individual.

Clorhidrato de Pioglitazona: Se evaluaron los siguientes fármacos coadministrados con 45 mg de Pioglitazona una vez por día en voluntarios sanos. Los resultados se detallan a continuación:

Anticonceptivos orales: La coadministración de Pioglitazona (45 mg una vez al día) y anticonceptivos orales (1 mg de Noretindrona y 0,035 mg de Etinilestradiol una vez al día) durante 21 días produjo una disminución del 11% y 11-14% del AUC (0-24 h) y la C_{max} del Etinilestradiol, respectivamente. No se observaron cambios significativos en el AUC (0-24 h) y la C_{max} de la Noretindrona. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del Etinilestradiol, se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

Midazolam: La administración de Pioglitazona durante 15 días, seguida de una dosis de 7,5 mg de Midazolam en jarabe, produjo una reducción del 26% en la C_{max} y el AUC de Midazolam.

Nifedipina ER: La coadministración de Pioglitazona durante 7 días con 30 mg de Nifedipina ER por vía oral una vez al día durante 4 días en voluntarios de ambos sexos, produjo una relación de valores medios de

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 69 MESA DE ENTRADAS

cuadrados mínimos (IC 90%) de 0,83 (0,73-0,95) en la C_{max} y 0,88 (0,80-0,96) en el AUC de la Nifedipina intacta. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética de la Nifedipina, se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

Ketoconazol: La coadministración de Pioglitazona durante 7 días con 200 mg de Ketoconazol dos veces por día produjo una relación de valores medios de cuadrados mínimos (IC 90%) de 1,14 (1,06-1,23) en la C_{max}, 1,34 (1,26-1,41) en el AUC y 1,87 (1,71-2,04) en la C_{min} de Pioglitazona intacta.

Atorvastatina cálcica: La coadministración de Pioglitazona durante 7 días con 80 mg de Atorvastatina cálcica una vez al día produjo una relación de valores medios de cuadrados mínimos (IC 90%) de 0,69 (0,57-0,85) en la C_{max}, 0,76 (0,65-0,88) en el AUC y 0,96 (0,87-1,05) en la C_{min} de Pioglitazona intacta. La relación de valores medios de cuadrados mínimos (IC 90%) fue de 0,77 (0,66-0,90) en la C_{max}, 0,86 (0,78-0,94) en el AUC y 0,92 (0,82-1,02) en la C_{min} de la Atorvastatina intacta.

Citocromo P450: Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de Pioglitazona

Gemfibrozil: La administración concomitante de Gemfibrozil (600 mg dos veces al día por vía oral), un inhibidor de CYP2C8, con Pioglitazona (30 mg, vía oral) en 10 voluntarios sanos pretratados durante 2 días con Gemfibrozil (600 mg dos veces al día, vía oral), produjo una exposición a Pioglitazona (AUC_{0-24}) del 226% en relación con la exposición a Pioglitazona en ausencia de Gemfibrozil.

Rifampicina: La administración concomitante de Rifampicina (600 mg por vía oral una vez al día), un inductor de CYP2C8, con Pioglitazona (30 mg, vía oral) en 10 voluntarios sanos pretratados durante 5 días con Rifampicina (600 mg una vez al día, vía oral), provocó un descenso del AUC de Pioglitazona del 54%.

En otros estudios de interacciones medicamentosas, Pioglitazona no produjo efectos significativos en la farmacocinética de la Fexofenadina, Metformina, Digoxina, Warfarina, Ranitidina o Teofilina.

Glimepirida: La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser potenciada por algunos medicamentos, tales como los antiinflamatorios no esteroideos y otras drogas con elevada unión a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, Cloranfenicol, cumarinas, Probenecid, inhibidores de la monoaminooxidasa y betabloqueantes. Debido al potencial de interacción entre estos agentes y Glimepirida, se deberá mantener bajo estrecha observación a los pacientes por posible hipoglucemia cuando se administren estos medicamentos en forma concomitante. En cambio, cuando se suspendan estos medicamentos, se deberá controlar a los pacientes por pérdida del control glucémico. Algunos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a una pérdida del control de la glucemia. Estos fármacos incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, Fenitoína, Ácido Nicotínico, simpaticomiméticos e Isoniazida. Debido al potencial de interacción entre estos agentes y Glimepirida, se recomienda un control estrecho de los pacientes por posible pérdida del control glucémico cuando se administren estos medicamentos en forma concomitante. En cambio, cuando se suspendan estos medicamentos, se deberá controlar a los pacientes por riesgo de hipoglucemia.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 70 MESA DE ENTRADAS

Aspirina: La coadministración de Aspirina (1 g tres veces por día) y Glimepirida disminuyó el AUC medio de Glimepirida en un 34% y, por lo tanto, aumentó el CL/f medio en un 34%. La C_{max} media disminuyó un 4%. No se observaron modificaciones en las concentraciones de glucosa en sangre o péptido-C en suero ni síntomas hipoglucémicos. Los datos combinados de los estudios clínicos no revelaron interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concomitante no controlada de Aspirina y otros salicilatos.

Cimetidina/Ranitidina: La coadministración de Cimetidina (800 mg diarios) o Ranitidina (150 mg dos veces por día) con una dosis oral única de 4 mg de Glimepirida no alteró significativamente la absorción ni la eliminación de Glimepirida, no observándose tampoco diferencias en la sintomatología hipoglucémica. Los análisis combinados de los estudios clínicos no revelaron interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concomitante no controlada de antagonistas de los receptores H_2.

Propranolol: La administración concomitante de Propranolol (40 mg tres veces por día) y Glimepirida aumentó significativamente la C_{max}, el AUC y la $T_{1/2}$ de Glimepirida en un 23%, 22% y 15%, respectivamente, y redujo el CL/f en un 18%. Sin embargo, no alteró la recuperación de M-I y M-II de la orina. Las respuestas farmacodinámicas a Glimepirida observadas en los sujetos normales que recibieron Propranolol fueron casi idénticas a los que recibieron placebo. Los datos combinados de los estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 no revelaron interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concomitante no controlada de betabloqueantes. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se coadministre un betabloqueante y advertir a los pacientes sobre la posibilidad de hipoglucemia.

Warfarina: La administración concomitante de Glimepirida (4 mg diarios) no alteró la farmacocinética de los enantiómeros R y S de la Warfarina después de la administración de una dosis única (25 mg) de Warfarina racémica a sujetos sanos. No se observaron cambios en la unión de Warfarina a las proteínas plasmáticas. El tratamiento con Glimepirida puede producir una disminución leve, pero estadísticamente significativa, de la respuesta farmacodinámica a la Warfarina. Las reducciones observadas en los valores medios del área bajo la curva del tiempo de protrombina (TP) y TP máximo durante el tratamiento con Glimepirida fueron tan leves (3,3% y 9,9%, respectivamente) que carecerían de importancia clínica.

Ramipril: Las respuestas de la glucosa, insulina, péptido C sérico y glucagon plasmático a 2 mg de Glimepirida no se modificaron por la coadministración de 5 mg diarios de Ramipril (un inhibidor de la ECA) en sujetos normales. No se informaron síntomas hipoglucémicos. Los datos combinados de los estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 no revelaron interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concomitante no controlada de inhibidores de la ECA.

Miconazol: Se ha informado de una interacción potencial entre Miconazol administrado por vía oral y los hipoglucemiantes orales, que ocasionaría hipoglucemia severa. Se desconoce si esta interacción es posible con la administración intravenosa, tópica o vaginal de Miconazol. Existe una posible interacción de Glimepirida con inhibidores (por ejemplo, Fluconazol) e inductores (por ejemplo, Rifampicina) del citocromo P450 2C9.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 71 MESA DE ENTRADAS

Si bien no se han realizado estudios específicos de interacción con Glimepirida, los datos combinados de los estudios clínicos no revelaron interacciones adversas clínicamente significativas con la administración concomitante no controlada de bloqueantes de los canales del calcio, estrógenos, fibratos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sulfamidas u hormonas tiroideas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

General: El tratamiento antihiperglucemiante para el manejo de la diabetes tipo 2 debe individualizarse para cada paciente en base a la eficacia y la tolerancia. El incumplimiento de un régimen posológico adecuado puede precipitar la hipoglucemia.

Recomendaciones de dosis: La selección de la dosis inicial de Actoril debe basarse en el régimen actual de Pioglitazona y/o sulfonilurea del paciente. Los pacientes más sensibles a los antihiperglucemiantes deben ser controlados estrechamente durante los ajustes de la dosis. Luego de iniciar el tratamiento con Actoril, los pacientes deben ser controlados periódicamente para detectar eventos adversos relacionados con la retención hídrica. Se recomienda administrar una sola dosis de Actoril una vez por día con la primera comida principal.

Dosis inicial para pacientes actualmente tratados con Glimepirida en monoterapia: En base a la dosis inicial habitual de Pioglitazona (15 mg ó 30 mg diarios), Actoril puede iniciarse con el comprimido de 30 mg/2 mg ó 30 mg/4 mg una vez al día y ajustarse después de evaluar la eficacia de la respuesta al tratamiento. Para pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción sistólica, Ver Posología y Forma de Administración, Poblaciones especiales de pacientes.

Dosis inicial para pacientes actualmente tratados con Pioglitazona en monoterapia: En base a las dosis iniciales habituales de Glimepirida (1 mg ó 2 mg diarios) y Pioglitazona 15 mg ó 30 mg, Actoril puede iniciarse con 30 mg/2 mg una vez por día y ajustarse después de evaluar la eficacia de la respuesta al tratamiento. Para pacientes no tratados actualmente con Glimepirida y que pueden ser más sensibles a la hipoglucemia, Ver Posología y Forma de Administración, Poblaciones especiales de pacientes.

Dosis inicial para pacientes que se cambian del tratamiento combinado de Pioglitazona más Glimepirida como comprimidos por separado: Actoril puede iniciarse con el comprimido de 30 mg/2 mg ó 30 mg/4 mg una vez al día de acuerdo con la dosis de Pioglitazona y Glimepirida que ya se esté tomando. Se recomienda estrecho monitoreo de los pacientes no controlados con 15 mg de Pioglitazona en combinación con Glimepirida al cambiarse a Actoril.

Dosis inicial para pacientes actualmente en monoterapia con una sulfonilurea diferente o que se cambian del tratamiento combinado de Pioglitazona más una sulfonilurea diferente (por ejemplo, Gliburida, Glipizida, Clorpropamida, Tolbutamida, Acetohexamida): No existe una relación posológica exacta entre Glimepirida y otras sulfonilureas. Por lo tanto, en base a la dosis inicial máxima de 2 mg de Glimepirida, Actoril debe restringirse inicialmente a una dosis inicial de 30 mg/2 mg una vez por día y ajus-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 72 MESA DE ENTRADAS

tarse después de evaluar la eficacia de la respuesta al tratamiento. Todo cambio en el tratamiento diabético debe realizarse con un monitoreo cuidadoso y adecuado, ya que se pueden producir cambios en el control de la glucemia. Se mantendrá estrecha observación (1-2 semanas) de los pacientes por presencia de hipoglucemia cuando sean transferidos a Actoril, especialmente de sulfonilureas de vida media prolongada (por ejemplo, Clorpropamida) debido a la posible duplicación del efecto farmacológico.

Se dará tiempo suficiente para evaluar la eficacia de la respuesta al tratamiento. Es conveniente evaluar respuesta al tratamiento con HbA_1C, que es un mejor indicador del control de la glucemia a largo plazo que el de la glucemia en ayunas solamente. La HbA_1C refleja la glucemia de los últimos dos a tres meses. En la práctica clínica, se recomienda tratar a los pacientes con Actoril durante un período adecuado para evaluar los cambios en la HbA_1C (8-12 semanas) salvo que el control glucémico determinado por glucemia en ayunas se deteriore.

Poblaciones especiales de pacientes

No se recomienda la administración de Actoril en mujeres embarazadas, en período de lactancia o en pacientes pediátricos.

En los ancianos, en pacientes debilitados o desnutridos, o en pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis inicial, los incrementos de la dosis y la dosis de mantenimiento de Actoril debe ser cautelosa para evitar reacciones hipoglucémicas. En estos pacientes, se recomienda comenzar con 1 mg de Glimepirida antes de recetar Actoril. Durante el período inicial de tratamiento con Actoril y en cualquier ajuste posterior de la dosis, se recomienda un estrecho control de los pacientes debido a la hipoglucemia.

El tratamiento con Actoril no debe iniciarse si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles de transaminasas séricas (TGP mayor de 2,5 veces el límite superior normal) al comienzo del tratamiento. Se recomienda controlar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Actoril y en forma periódica durante el mismo.

Deberá recetarse la dosis aprobada más baja de Actoril en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción sistólica sólo después que haya sido tolerado en forma segura el aumento de 15 mg a 30 mg de Pioglitazona. En caso de necesitarse un ajuste posterior de dosis, se realizará un monitoreo periódico de los pacientes para detectar aumento de peso, edema o signos y síntomas de exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva.

Máxima dosis recomendada: Actoril se presenta en comprimidos de 30 mg de Pioglitazona más 2 mg de Glimepirida o en 30 mg de Pioglitazona más 4 mg de Glimepirida para administración oral. La dosis máxima diaria recomendada de Pioglitazona es de 45 mg y la dosis máxima diaria recomendada de Glimepirida es de 8 mg. Por lo tanto, Actoril no debe administrarse más de una vez por día con ninguna de las presentaciones.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332 11

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 73 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

El tratamiento con Actoril está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida clase III o IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

Además, Actoril está contraindicado en pacientes con:

1. Hipersensibilidad conocida a Pioglitazona, Glimepirida o a cualquier otro componente de Actoril.
2. Cetoacidosis diabética, con o sin coma. Este trastorno se debe tratar con insulina.

ADVERTENCIAS

Glimepirida

Advertencia especial de mayor riesgo de mortalidad cardiovascular

Se ha asociado la administración de hipoglucemiantes orales con un aumento de la mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con sólo dieta o con dieta más insulina. Esta advertencia se basa en el estudio realizado por el Programa de la Diabetes del Grupo Universitario (UGDP - University Group Diabetes Program), un estudio clínico prospectivo a largo plazo diseñado para evaluar la eficacia de los hipoglucemiantes para prevenir o retrasar las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes no insulinodependiente. El estudio incluyó 823 pacientes que fueron asignados al azar a uno de cuatro grupos de tratamiento (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830,1970). El UGDP informó que los pacientes tratados durante 5 a 8 años con dieta más una dosis fija de Tolbutamida (1,5 gramos por día) presentaron un índice de mortalidad cardiovascular de aproximadamente 2-1/2 veces el de los pacientes tratados con sólo dieta. No se observó un aumento significativo de la mortalidad global, pero se suspendió la Tolbutamida debido al aumento de la mortalidad cardiovascular, limitándose así la oportunidad del estudio para demostrar un aumento en la mortalidad global. A pesar de las controversias respecto de la interpretación de estos resultados, los hallazgos del estudio UGDP proporcionan una base adecuada para esta advertencia. Se deberá informar a los pacientes de los riesgos y beneficios potenciales de los comprimidos de Glimepirida y de las modalidades terapéuticas alternativas. Aunque el estudio sólo incluyó una droga de la clase de las sulfonilureas (Tolbutamida), es prudente considerar, desde el punto de vista de la seguridad, que esta advertencia también puede aplicarse a otros hipoglucemiantes orales de esta clase teniendo en cuenta la similitud en el mecanismo de acción y la estructura química.

Clorhidrato de Pioglitazona

Insuficiencia Cardíaca Congestiva y otros efectos cardíacos

Las tiazolidinedionas, como Pioglitazona, que es un componente de Actoril, causan o exacerban la insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes debido a que pueden causar retención de líquido cuando

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 74 MESA DE ENTRADAS

es utilizada en monoterapia o combinada con otros agentes antidiabéticos, tales como la insulina. Una vez iniciado el tratamiento con Actoril, deberá mantenerse estrecho control de los pacientes para detector signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (rápido y excesivo aumento de peso, disnea y/o edema). Si se desarrollan estos signos y síntomas, la insuficiencia cardíaca deberá tratarse de acuerdo con el tratamiento habitual. Además, deberá considerarse la suspensión de Actoril. No se recomienda Actoril en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El tratamiento con Actoril en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida de Clase III o IV de la NYHA está contraindicado. La Pioglitazona debe iniciarse con la dosis aprobada más baja si se prescribe a pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (Clase II de la NYHA). Si fuera necesario un posterior aumento de la dosis, la misma debe incrementarse gradualmente sólo después de varios meses de tratamiento con monitoreo minucioso del aumento de peso, edema, o signos y síntomas de exacerbación de insuficiencia cardíaca.

Tumores de Vejiga

Se observaron tumores en la vejiga urinaria de ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de dos años. En dos estudios clínicos de 3 años de duración en los que se comparó la pioglitazona contra placebo o glibenclamida, se registraron 16/3.656 (0,44%) casos de cáncer de vejiga en pacientes tratados con pioglitazona en comparación con 5/3.679 (0,14%) en pacientes que no recibieron pioglitazona. Después de excluir a los pacientes con una exposición al medicamento del estudio inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo seis casos (0,16%) en el grupo de pioglitazona y dos casos (0,05%) en el grupo de placebo.

Un informe preliminar a los cinco años de un estudio observacional de cohortes en curso de 10 años de duración reportó un aumento no significativo del riesgo de cáncer de vejiga en sujetos expuestos a la pioglitazona, en comparación con sujetos nunca expuestos a la pioglitazona (HR 1,2 [IC 95%: 0,9-1,5]). En comparación con la no exposición, se asoció una duración del tratamiento con pioglitazona de más de 12 meses con un aumento del riesgo (HR 1,4 [IC 95%: 0,9-2.1]), que alcanzó significación estadística después de más de 24 meses de uso de pioglitazona (HR 1,4 [IC 95%: 1,03-2,0]). Los resultados preliminares de este estudio indicaron que la administración de pioglitazona durante más de 12 meses aumentó el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vejiga en cualquier año en un 40%, que equivale a un aumento absoluto de tres casos en 10.000 (de aproximadamente 7 en 10.000 [sin pioglitazona] a aproximadamente 10 en 10.000 [con pioglitazona]).

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 75 MESA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES

Clorhidrato de Pioglitazona

Generales: La Pioglitazona ejerce su efecto antihiperglucemiante sólo en presencia de insulina. Por lo tanto, Actoril no debe administrarse a pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia: Los pacientes que reciben Pioglitazona en combinación con insulina o hipoglucemiantes orales pueden presentar riesgo de hipoglucemia y necesitar una reducción de la dosis del agente concomitante.

Cardiovasculares: En estudios clínicos controlados con placebo realizados en EE.UU. que excluyeron a pacientes con cardiopatías Clase III y IV de la NYHA, la incidencia de eventos adversos cardíacos serios relacionados con expansión de volumen no aumentó en los pacientes tratados con Pioglitazona como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o Metformina versus los pacientes tratados con placebo. En estudios con tratamiento combinado con insulina, un número reducido de pacientes con antecedentes cardíacos preexistentes desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva cuando recibieron tratamiento con Pioglitazona en combinación con insulina. En los estudios clínicos con Pioglitazona previos a la aprobación no se evaluaron pacientes con cardiopatías Clase III y IV de la NYHA. La Pioglitazona no está indicada en pacientes con cardiopatías Clase III o IV de la NYHA. En la experiencia post-marketing con Pioglitazona, se comunicaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con y sin cardiopatías preexistentes.

Edema: En los estudios clínicos con Pioglitazona realizados en EE.UU., los eventos de edema se informaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Pioglitazona que en los pacientes tratados con placebo y parecen relacionarse con la dosis. En la experiencia post-marketing, se recibieron informes de desarrollo o exacerbación del edema. Debido a que las tiazolidinedionas, tales como Pioglitazona; pueden causar retención hídrica, la cual puede exacerbar o desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva, Actoril debe emplearse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Los pacientes deberán ser controlados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Aumento de peso: Se observó aumento de peso relacionado con la dosis en pacientes tratados con Pioglitazona en monoterapia y combinada con otros hipoglucemiantes (Tabla 2). El mecanismo de aumento de peso es incierto pero probablemente se deba a una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasas.

Tabla 2. Variación de peso (kg) desde la visita basal durante los estudios clínicos dobleciego con Pioglitazona

		Grupo de Control (Placebo)	Pioglitazona 15 mg	Pioglitazona 30 mg	Pioglitazona 45 mg
		Mediana (percentil 25 / 75)	Mediana (percentil 25 / 75)	Mediana (percentil 25 / 75)	Mediana (percentil 25 / 75)
Monoterapia		-1,4 (-2,7/0,0) n=256	0,9 (-0,5/3,4) n = 79	1,0 (-0,9/3,4) n=188	2,6 (0,2/5,4) n = 79
Tratamiento combinado	Sulfonilurea	-0,5 (-1,8/0,7) n=187	2,0 (0,2/3,2) n=183	3,1 (1,1/5,4) n=528	4,1 (1,8/7,3) n=333
	Metformina	-1,4 (-3,2/0,3) n=160	N/A	0,9 (-0,3/3,2) n=567	1,8 (-0,9/5,0) n=407
	Insulina	0,2 (-1,4/1,4) n=182	2,3 (0,5/4,3) n=190	3,3 (0,9/6,3) n=522	4,1 (1,4/6,8) n=338

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 76 MESA DE ENTRADAS

Nota: Duración de los estudios: 16 a 26 semanas

Ovulación: El tratamiento con Pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por lo tanto, se recomendarán métodos anticonceptivos eficaces a las mujeres premenopáusicas durante el tratamiento con Actoril. No se ha investigado este posible efecto en estudios clínicos, por lo cual se desconoce la frecuencia de este evento.

Efectos hematológicos: En los estudios clínicos con Pioglitazona, los valores medios de la hemoglobina disminuyeron un 2% a 4% en los pacientes tratados con Pioglitazona. Estas alteraciones se produjeron principalmente en las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y luego se mantuvieron relativamente constantes. Estas variaciones pueden estar relacionadas con un mayor volumen plasmático y raramente se han asociado con efectos hematológicos clínicamente significativos. Actoril puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y del hematocrito.

Efectos hepáticos: En los estudios clínicos realizados previos a la aprobación a nivel mundial, más de 4500 sujetos fueron tratados con Pioglitazona. En los estudios clínicos en EE.UU., más de 4700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron Pioglitazona. No se observó hepatotoxicidad o elevación de los niveles de la TGP inducidos por el fármaco en estos estudios clínicos. Durante los estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo antes de la aprobación en EE.UU., sólo 4 de 1526 pacientes (0,26%) tratados con Pioglitazona y 2 de 793 (0,25%) pacientes que recibieron placebo, presentaron valores de TGP ≥3 veces el límite superior normal. Las elevaciones de la TGP en pacientes tratados con Pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron claramente relacionadas con el tratamiento con Pioglitazona. En la experiencia post-marketing con Pioglitazona, se recibieron informes de hepatitis y elevaciones de las enzimas hepáticas de 3 o más veces el límite superior del rango normal. Muy raramente estos informes implicaron insuficiencia hepática con y sin desenlace fatal, aunque no se ha establecido la causalidad. Hasta tanto no se conozcan los resultados de otros estudios clínicos comparativos, a gran escala y a largo plazo y mayores datos de seguridad post-marketing de Pioglitazona, se recomienda que los pacientes tratados con Actoril se hagan controles periódicos de las enzimas hepáticas. Deberán evaluarse los niveles séricos de TGP antes de comenzar el tratamiento con Actoril en todos los pacientes y posteriormente en forma periódica según el criterio clínico del profesional médico. También deberán realizarse análisis de la función hepática en aquellos pacientes con síntomas de disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura. La decisión de continuar o no con el tratamiento con Actoril quedará supeditada al criterio médico en base a los resultados de laboratorio. Si se observara ictericia, deberá suspenderse el tratamiento con Actoril. No deberá iniciarse el tratamiento con Actoril si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o los niveles de TGP exceden 2,5 veces el límite superior del rango normal. Los pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas (niveles de TGP de 1 a 2,5 veces el límite superior normal) al inicio o en cualquier momento durante el tratamiento con Actoril deberán ser evaluados para determinar la causa de dicha elevación. La institución o la continuación del tratamiento con Actoril en pacientes con enzi-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 77 MESA DE ENTRADA

mas hepáticas levemente elevadas deberá realizarse con precaución junto con un seguimiento clínico adecuado que podrá incluir controles más frecuentes de las enzimas hepáticas. Si los niveles séricos de las transaminasas aumentan (TGP >2,5 veces el límite superior del rango normal) deberán realizarse análisis más frecuentes de la función hepática hasta que los niveles se normalicen o retornen al valor pretratamiento. Si los niveles de TGP excedieran 3 veces el límite superior del rango normal, deberá repetirse el análisis a la brevedad posible. El tratamiento con Actoril deberá suspenderse si los niveles de TGP permanecen >3 veces el límite superior del rango normal o si el paciente presenta ictericia.

Edema macular: En la experiencia post comercialización, se ha informado edema macular en pacientes diabéticos tratados con Pioglitazona u otra tiazolidinediona. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros habían sido diagnosticados durante un examen oftalmológico de rutina. Algunos pacientes tenían edema periférico en el momento en el que se les diagnosticó el edema macular. Algunos mejoraron del edema macular luego de la suspensión de la tiazolidinediona. No se sabe si existe una relación causal entre Pioglitazona y el edema macular. Los pacientes diabéticos deben someterse a un examen oftalmológico periódico realizado. Además, todo diabético que refiera cualquier tipo de síntoma visual, deberá ser derivado de inmediato a un oftalmólogo, independientemente de la medicación que estuviera recibiendo o de otros hallazgos físicos.

Fracturas: En un estudio aleatorizado (PROactive) en pacientes con diabetes tipo 2 (duración media de la diabetes 9,5 años), se observó mayor incidencia de fracturas óseas en pacientes mujeres tratadas con Pioglitazona. Durante un seguimiento promedio de 34,5 meses, la incidencia de fracturas en las mujeres fue de 5,1% (44/870) en el grupo de Pioglitazona versus 2,5% (23/905) en el grupo de placebo. Esta diferencia se observó después del primer año de tratamiento y permaneció durante el curso del estudio. La mayoría de las fracturas observadas en mujeres fueron fracturas extravertebrales e incluyeron fractura de miembro inferior y de miembro superior distal. No se observó un aumento de incidencia de fracturas en hombres tratados con Pioglitazona 1,7% (30/1735) versus placebo 2,1% (37/1728). Deberá tenerse en cuenta el riesgo de fracturas durante el tratamiento con Pioglitazona, especialmente en las pacientes de sexo femenino, y considerarse la evaluación y mantenimiento de la integridad ósea de acuerdo con los cuidados habituales.

Complicaciones macrovasculares: No hay estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de una reducción del riesgo macrovascular con Actoril o ningún otro agente antidiabético.

Glimepirida

Hipoglucemia: Todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia severa. La correcta selección de pacientes, determinación de la dosis y adecuadas instrucciones al paciente son importantes para evitar los episodios hipoglucémicos. Los pacientes con alteración de la función renal pueden ser más sensibles al efecto hipoglucemiante de Glimepirida. En estos pacientes, se recomienda una dosis inicial de 1 mg de Glimepirida por día seguida de un aumento gradual apropiado. Los pacientes debilitados o desnutridos, con

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 78 MESA DE ENTRADAS

insuficiencia suprarrenal, hipofisaria o hepática son particularmente vulnerables a la acción hipoglucémica de los hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en pacientes tratados con betabloqueantes u otros simpaticolíticos. Es más probable que se produzca hipoglucemia cuando la ingesta calórica es deficiente, después del ejercicio intenso o prolongado, con el consumo de alcohol o cuando se emplea más de un hipoglucemiante. El tratamiento combinado de Glimepirida con Insulina o Metformina puede aumentar el potencial de hipoglucemia.

Pérdida del control de la glucemia: Puede producirse pérdida del control glucémico cuando un paciente estabilizado con un régimen diabético es expuesto a una situación de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. La eficacia de cualquier hipoglucemiante oral, incluido Actoril, para reducir la glucemia a un nivel deseado va disminuyendo en muchos pacientes en el transcurso del tiempo debido al progreso de la severidad de la diabetes o a una disminución de la respuesta al tratamiento.

Anemia hemolítica: El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) puede causar anemia hemolítica. Debido a que Actoril contiene Glimepirida que pertenece a la clase de sulfonilureas, se recomienda precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y considerar una terapéutica alternativa que no contenga sulfonilureas. En la experiencia post-comercialización, también se informó anemia hemolítica en pacientes sin deficiencia diagnosticada de G6PD.

Análisis de laboratorio: Deberán realizarse periódicamente determinaciones de HbA_1C y glucemia en ayunas para evaluar el control glucémico y la respuesta terapéutica a Actoril. Se recomienda un monitoreo de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Actoril en todos los pacientes y controles periódicos durante el tratamiento.

Información para pacientes: Se deberá instruir a los pacientes sobre la importancia de observar la dieta, adherirse a un programa regular de ejercicios y realizarse análisis periódicos de glucosa en sangre y HbA_1C. Debido a que durante los períodos de estrés, tales como fiebre, traumatismo, infección o cirugía, las necesidades de medicación pueden cambiar, se recordará a los pacientes que consulten a su médico de inmediato. Se deberá también informar a los pacientes de los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con Actoril y de las modalidades terapéuticas alternativas.

Antes de comenzar el tratamiento con Actoril, se explicarán los riesgos de la hipoglucemia, síntomas y tratamiento, así como también factores que predisponen a su desarrollo, a los pacientes y familiares a cargo. El tratamiento combinado de Actoril con otros antihiperglucemiantes también puede causar hipoglucemia.

Los pacientes que manifiesten un aumento inusualmente rápido de peso o edema o que presenten disnea u otros síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con Actoril deben informar inmediatamente estos síntomas a su médico.

Deberá informarse a los pacientes que se realizarán análisis de sangre para controlar la función hepática antes de comenzar el tratamiento y en forma periódica posteriormente de acuerdo con el criterio clínico del

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4215
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 79 MESA DE ENTRADA

médico. Se indicará a los pacientes que consulten al médico inmediatamente en caso de presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura inexplicables.

El tratamiento con una tiazolidinediona (Pioglitazona), puede producir ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por consiguiente, estas pacientes pueden tener mayor riesgo de embarazo durante el tratamiento con Actoril. No se ha evaluado este posible efecto en estudios clínicos y, en consecuencia, se desconoce su incidencia. Por lo tanto, se recomendará a las mujeres premenopáusicas que empleen métodos anticonceptivos adecuados. Se advertirá a las pacientes que queden o estén considerando quedar embarazadas durante el tratamiento con Actoril que consulten al médico sobre el régimen apropiado para mantener el control glucémico adecuado (Ver Embarazo: Embarazo Categoría C).

Se indicará a los pacientes que tomen una sola dosis de Actoril una vez al día con la primera comida y que cualquier cambio en la dosis sólo puede hacerse por indicación del médico.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad: No se han llevado a cabo estudios con Actoril en animales.

Clorhidrato de Pioglitazona: El Clorhidrato de Pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos tales como el ensayo bacteriano de Ames, ensayo de mutación anterógrada en células de mamíferos (CHO/HPRT y AS52/XPRT), ensayo citogenético *in vitro* con células pulmonares de hámster chino, ensayo de síntesis de ADN no programada y ensayo *in vivo* de micronúcleos.

Glimepirida: La Glimepirida no fue mutagénica en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* (ensayo de Ames, ensayo de mutación en células somáticas, ensayo de aberraciones cromosómicas, ensayo de síntesis de ADN no programada, ensayo de micronúcleos en ratones).

Embarazo: Embarazo Categoría C: Debido a que la información actual indica claramente que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo se encuentran asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas y mayor morbilidad y mortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan administrar Insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de los límites normales. No debe administrarse Actoril durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con Actoril o sus componentes individuales. No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en Actoril. Se ha informado de hipoglucemia severa y prolongada (4 a 10 días) en neonatos de madres que estaban recibiendo una sulfonilurea en el momento del parto. Esto se notificó con mayor frecuencia con la administración de agentes con vidas medias prolongadas. Las pacientes que estén considerando un embarazo deben consultar a su médico y es recomendable que se cambien a la insulina durante todo el curso del embarazo y la lactancia.

Lactancia: No se han realizado estudios con los componentes combinados de Actoril. En estudios realizados con los componentes individuales, Pioglitazona se excretó en la leche de ratas en lactancia y se obser-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 80 MESA DE ENTRADAS

varon concentraciones significativas de Glimepirida en el suero y leche de la madre y en el suero de la cría. No se sabe si Pioglitazona o Glimepirida se excretan en la leche materna. Sin embargo, otras sulfonilureas se excretan en la leche materna. Debido al potencial de hipoglucemia en los lactantes y debido a los efectos sobre los animales lactantes, Actoril no debe administrarse a mujeres en período de lactancia. Si se interrumpe Actoril, y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucemia, deberá considerarse la posibilidad de tratar a la madre con insulina (Ver Embarazo: Embarazo Categoría C).

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de Actoril en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: Clorhidrato de Pioglitazona: Aproximadamente 500 pacientes de los que participaron en estudios clínicos con Pioglitazona, controlados con placebo, tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la eficacia y la seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes. Glimepirida: En los estudios clínicos llevados a cabo en EE.UU. con Glimepirida, 608 de 1986 pacientes tenían 65 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los sujetos más jóvenes, aunque no puede excluirse la posibilidad de una mayor sensibilidad en algunos pacientes de edad avanzada. La Glimepirida se excreta en gran parte por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas al medicamento puede ser mayor en los pacientes con disfunción renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener disminución de la función renal, se recomienda precaución en la selección de la dosis y controlar la función renal. Los pacientes ancianos son particularmente más susceptibles a la acción hipoglucémica de los hipoglucemiantes. En los ancianos, en pacientes debilitados o desnutridos, o en pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis inicial, los incrementos de la dosis y la dosis de mantenimiento debe ser cautelosa, basada en los niveles de glucemia antes y después de iniciar el tratamiento para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en pacientes tratados con betabloqueantes u otros simpaticolíticos.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332 19

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 81 MESA DE ENTRADA

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Clorhidrato de Pioglitazona: Los estudios *in vivo* de interacciones farmacológicas indican que Pioglitazona podría ser un inductor débil del sustrato de la isoforma 3A4 de CYP450. Un inhibidor enzimático de CYP2C8 (como el Gemfibrozil) puede aumentar significativamente el AUC de Pioglitazona y un inductor enzimático de CYP2C8 (como la Rifampicina) puede disminuir significativamente el AUC de Pioglitazona. Por lo tanto, si se administra o se suspende un inhibidor o un inductor de CYP2C8 durante el tratamiento con Pioglitazona, es posible que deban realizarse cambios en el tratamiento diabético basados en la respuesta clínica.

Glimepirida: (Ver Farmacología Clínica, Interacciones entre fármacos, Glimepirida).

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos informados en por lo menos el 5% de los pacientes en estudios clínicos comparativos de 16 semanas de duración entre los grupos de tratamiento con placebo más una sulfonilurea y con Pioglitazona (15 mg y 30 mg) más una sulfonilurea fueron infección respiratoria alta (15,5% y 16,6%), lesión accidental (8,6% y 3,5%) y edema combinado/edema periférico (2,1% y 7,2%) respectivamente.

La Tabla 3 presenta la incidencia y el tipo de eventos adversos informados en por lo menos el 5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento combinado del estudio de 24 semanas que comparó Pioglitazona 30 mg más una sulfonilurea y Pioglitazona 45 mg más una sulfonilurea; el índice de reacciones adversas que motivaron el retiro del estudio entre los dos grupos de tratamiento fue del 6,0% y 9,7% respectivamente.

Tabla 3. Efectos Adversos informados en ≥5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento durante el estudio de 24 semanas

Evento adverso	Pioglitazona 30 mg + sulfonilurea N=351 n (%)	Pioglitazona 45 mg + sulfonilurea N=351 n (%)
Hipoglucemia	47 (13,4)	55 (15,7)
Infección respiratoria alta	43 (12,3)	52 (14,8)
Aumento de peso	32 (9,1)	47 (13,4)
Edema en las piernas	20 (5,7)	43 (12,3)
Cefalea	25 (7,1)	14 (4,0)
Infección urinaria	20 (5,7)	24 (6,8)
Diarrea	21 (6,0)	15 (4,3)
Náuseas	18 (5,1)	14 (4,0)
Dolor en las extremidades	19 (5,4)	14 (4,0)

En estudios doble ciego realizados en EE.UU. se informó anemia en ≤ 2% de los pacientes tratados con Pioglitazona más una sulfonilurea.

Clorhidrato de Pioglitazona

La mayoría de los eventos adversos clínicos fueron similares entre los grupos tratados con Pioglitazona en combinación con una sulfonilurea y los tratados con Pioglitazona como monoterapia. Otros eventos adversos informados en por lo menos el 5% de los pacientes en estudios clínicos comparativos entre placebo y

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 82 MESA DE ENTRADAS

monoterapia con Pioglitazona 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 los estudios de monoterapia, se informó edema en el 4,8% de los pacientes tratados con Pioglitazona (con dosis de 7,5 mg a 45 mg) versus 1,2% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de estos eventos se consideraron de intensidad leve a moderada.

También se han recibido informes espontáneos post-comercialización de nuevo comienzo o agravación del edema macular diabético con disminución de la agudeza visual.

Glimepirida

Los eventos adversos registrados en estudios clínicos comparativos con placebo y monoterapia de Glimepirida, además de hipoglucemia, cefalea y náuseas, fueron mareos (0,3% y 1,7%) y astenia (1,0% y 1,6%) respectivamente.

Reacciones gastrointestinales: Se ha informado de vómitos, dolor gastrointestinal y diarrea con Glimepirida, pero la incidencia en los estudios controlados con placebo fue menor del 1%. En raros casos puede presentarse una elevación de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha registrado insuficiencia hepática (por ejemplo, con colestasis e ictericia), así como hepatitis, que también puede derivar en insuficiencia hepática con las sulfonilureas, tales como Glimepirida.

Reacciones dermatológicas: Se registraron reacciones alérgicas, por ejemplo, prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopapulosas en menos del 1% de los pacientes tratados con Glimepirida. Estas reacciones pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de la continuación del tratamiento con Glimepirida. Si estas reacciones de hipersensibilidad persisten o empeoran, se deberá suspender el tratamiento. Se han informado casos de porfiria cutánea tardía, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica con las sulfonilureas.

Reacciones metabólicas: Se han notificado reacciones de porfiria hepática y de tipo Disulfiram con sulfonilureas; sin embargo, no se han registrado casos con Glimepirida. Se han informado casos de hiponatremia con Glimepirida y otras sulfonilureas, con mayor frecuencia en pacientes tratados con otras medicaciones o con trastornos clínicos que causan hiponatremia o incrementan la liberación de la hormona antidiurética. Se ha informado de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) con algunas otras sulfonilureas y se ha sugerido que éstas pueden aumentar la acción periférica (antidiurética) de la ADH y/o la liberación de ADH.

Reacciones hematológicas: Se ha comunicado leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y pancitopenia con sulfonilureas.

Otras reacciones: La Glimepirida puede producir trastornos de la acomodación visual y/o visión borrosa. En los estudios con Glimepirida, controlados con placebo, la incidencia de visión borrosa con placebo fue de

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.merun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 83 MESA DE ENTRADAS

0,7% y con Glimepirida de 0,4%. Se cree que este trastorno se debe a cambios en la glucemia y que puede ser más pronunciado al comienzo del tratamiento. Esta alteración también se ha observado en pacientes diabéticos sin tratamiento y puede incluso ser mejorada por el tratamiento.

Anormalidades de laboratorio - Clorhidrato de Pioglitazona

Hematológicas: La Pioglitazona puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y hematocrito; la misma parece estar relacionada con las dosis. En todos los estudios clínicos, los valores promedio de hemoglobina disminuyeron entre el 2% y 4% en los pacientes tratados con Pioglitazona. Estas alteraciones generalmente se produjeron en las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y luego se mantuvieron relativamente estables. Estas variaciones pueden estar relacionadas con un aumento del volumen plasmático asociado con el tratamiento con Pioglitazona y raramente se han asociado con otros efectos hematológicos clínicamente significativos.

Niveles de transaminasas séricas: En estudios clínicos, 14 de 4780 (0,30%) pacientes tratados con Pioglitazona presentaron valores de TGP ≥3 veces el límite superior normal durante el tratamiento. Todos los pacientes con valores de seguimiento presentaron elevaciones reversibles de la TGP. Los pacientes tratados con Pioglitazona exhibieron valores medios más bajos de bilirrubina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina y GGT en la visita final que en la visita basal. 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 los estudios clínicos previos a la aprobación, no se registraron casos de reacciones idiosincrásicas al fármaco que causaran insuficiencia hepática.

Niveles de CPK: En los análisis de laboratorio requeridos para los estudios clínicos con Pioglitazona, se observaron elevaciones transitorias y esporádicas de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK). En 9 pacientes se informó una elevación aislada mayor de 10 veces el límite superior normal (valores de 2150 a 11400 UI/L). Seis de estos pacientes continuaron recibiendo Pioglitazona, dos pacientes habían terminado de recibir la medicación del estudio cuando se produjo la elevación y un paciente suspendió la medicación del estudio debido al aumento. Estas elevaciones se resolvieron sin secuelas clínicas aparentes. Se desconoce la relación de estos eventos con el tratamiento con Pioglitazona.

SOBREDOSIFICACIÓN

Clorhidrato de Pioglitazona: Durante los estudios clínicos comparativos, se registró un caso de sobredosis con Pioglitazona. Un paciente de sexo masculino tomó 120 mg por día durante cuatro días, luego 180 mg por día durante siete días. El paciente no reveló síntomas clínicos durante este período. En caso de una sobredosis, instituir tratamiento de apoyo adecuado acorde con los signos y síntomas clínicos del paciente.

Glimepirida: La sobredosis con sulfonilureas, incluida Glimepirida, puede producir hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia leve sin pérdida del conocimiento o sin otros hallazgos neurológicos deben ser tratados en forma intensiva con glucosa oral y ajustes en la dosis del medicamento y/o tipos de alimentación. El

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

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

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

7332

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 84 MESA DE ENTRADAS

control estricto debe continuar hasta que el médico esté seguro de que el paciente se encuentra fuera de peligro. Las reacciones hipoglucémicas severas con coma, convulsiones u otras alteraciones neurológicas son infrecuentes pero constituyen urgencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se sospecha o diagnostica coma hipoglucémico, debe administrarse una inyección intravenosa rápida de solución glucosada concentrada al 50%, seguida de una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que mantenga la glucemia en valores superiores a 100 mg/dL. Los pacientes deben ser controlados atentamente durante 24 a 48 horas debido a que la hipoglucemia puede repetirse después de una aparente recuperación clínica.

PRESENTACIÓN

Actoril - 30 mg Pioglitazona + 2 mg Glimepirida: Comprimidos blancos, redondos, convexos, sin recubrir, grabados con 30/2 en una de sus caras y 4833G en la otra en envases por 4, 30 y 90 unidades.

Actoril - 30 mg Pioglitazona + 4 mg Glimepirida: Comprimidos blancos, redondos, convexos, sin recubrir, grabados con 30/4 en una de sus caras y 4833G en la otra en envases por 4, 30 y 90 unidades.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura de 25°C; límites permitidos de 15-30ºC. Mantener el frasco herméticamente cerrado y proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

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

Fecha de última revisión: Noviembre 2009

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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