

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA DE REFERENCIA DE LA COMPAÑÍA
(FOLLETO INTERNACIONAL DE INFORMACIÓN MEDICA)

Comprimidos De
Clorhidrato De Pioglitazona Y Clorhidrato De Metformina

NOMBRE DEL PRODUCTO

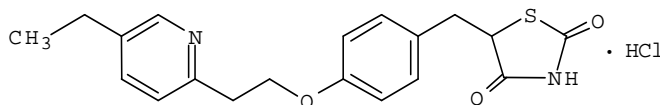
Actos Met[®], Comprimidos de Clorhidrato de Pioglitazona y Clorhidrato de Metformina

DESCRIPCION DEL PRODUCTO

Actos Met[®] (clorhidrato de pioglitazona y clorhidrato de metformina) comprimidos contiene 2 fármacos hipoglicemiantes orales usados en el manejo de la diabetes tipo 2: pioglitazona HCl y metformina HCl. El uso concomitante de pioglitazona y metformina ha sido previamente aprobado basado en estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina sola. Información adicional sobre eficacia y seguridad acerca de monoterapias con pioglitazona y metformina se puede encontrar en la información prescriptiva de cada fármaco individual.

El clorhidrato de pioglitazona es un agente hipoglicemiante oral que actúa principalmente disminuyendo la resistencia a la insulina. La pioglitazona se usa en el manejo de diabetes tipo 2. Los estudios farmacológicos indican que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular y adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática. La pioglitazona mejora el control glicémico mientras reduce los niveles de insulina circulante.

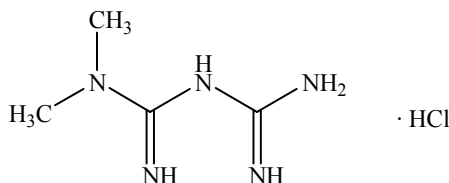
El monoclóhidrato de pioglitazona [(±)-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-] thiazolidinediona pertenece a una clase química diferente y tiene una acción farmacológica diferente que las sulfonilureas, biguanidas, o los inhibidores α-glucosidasa. La molécula contiene un centro asimétrico, y el compuesto sintético es un racemato. Los dos enantiómeros de pioglitazona se interconvierten in vivo. La fórmula estructural es la siguiente:



Clorhidrato de pioglitazona

El Clorhidrato de pioglitazona es un polvo cristalino blanco, inodoro que tiene una fórmula molecular de C₁₉H₂₀N₂O₃S•HCl y un peso molecular de 392.90. Es soluble en N,N-dimetilformamida, levemente soluble en etanol anhidro, muy levemente soluble en acetona y acetonitrilo, prácticamente insoluble en agua, e insoluble en éter.

El clorhidrato de metformina (*N,N*-dimetilimidodicarbonimidico diamida clorhidrato) no está químicamente o farmacológicamente relacionado a ninguna otra clase de agentes hipoglicemiantes orales. El clorhidrato de metformina es un polvo cristalino blanco con una fórmula molecular de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y un peso molecular de 165.62. El clorhidrato de metformina es libremente soluble en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter, y cloroformo. El pKa de metformina es 12.4. El pH de un 1% de solución acuosa de clorhidrato de metformina es 6.68. La fórmula estructural es la siguiente:



Clorhidrato de metformina

Actos Met[®] está disponible como un comprimido para administración oral que contiene 15 mg de clorhidrato de pioglitazona (como base) con 500 mg de clorhidrato de metformina (15 mg/500 mg) o 15 mg de clorhidrato de pioglitazona (como base) con 850 mg de clorhidrato de metformina (15 mg/850 mg) formulado con los siguientes excipientes: povidona USP, celulosa microcristalina NF, croscarmelosa sódica NF, estearato de magnesio NF, hipromelosa 2910 USP, polietilenglicol 8000 NF, dióxido de titanio USP, y talco USP.

INDICACIONES

Actos Met está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2 que ya están siendo tratados con una combinación de pioglitazona y metformina o cuya diabetes no está adecuadamente controlada con metformina sola, o para aquellos pacientes que han respondido inicialmente a la pioglitazona y necesitan un mayor control de la glicemia.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 también debe incluir consejo 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.

DOSIS Y ADMINISTRACION

General

El uso de terapia hipoglicemiante en el manejo de la diabetes tipo 2 debe ser personalizado en base a la efectividad y tolerancia, mientras no se exceda la dosis máxima diaria recomendada de pioglitazona 45 mg y de metformina 2550 mg.

Recomendaciones de dosis

La selección de la dosis de inicio de Actos Met se debe basar en el régimen actual del paciente de pioglitazona y/o metformina. Actos Met se debe administrar en dosis diarias

divididas con las comidas, para reducir los efectos colaterales de tipo gastrointestinal asociados con la metformina.

Dosis de inicio para pacientes inadecuadamente controlados con monoterapia con metformina

Basados en la dosis inicial habitual de pioglitazona (15-30 mg diarios), Actos Met se puede iniciar ya sea con el comprimido de 15 mg/500 mg o 15 mg/850 mg una o dos veces al día, y titular gradualmente después de evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada.

Dosis de inicio para pacientes inadecuadamente controlados con monoterapia con pioglitazona

Basados en la dosis inicial habitual de metformina (500 mg dos veces al día o 850 mg diarios), Actos Met se puede iniciar ya sea con el comprimido de 15 mg/500 mg dos veces al día o 15 mg/850 mg una vez al día, y titular gradualmente después de evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada.

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

Actos Met se puede iniciar con comprimidos ya sea de 15mg/500 mg o 15 mg/850 mg en base a la dosis de pioglitazona y metformina que ya estaban tomando.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y la eficacia de Actos Met en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglicemiantes orales y que cambiaron a Actos Met. Cualquier cambio en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se debe realizar con un monitoreo cuidadoso y apropiado ya que pueden ocurrir cambios en el control glicémico.

Se debe dar el tiempo suficiente para evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada. Idealmente, la respuesta al tratamiento se debe evaluar usando el nivel de A1C, que es un mejor indicador del control glicémico a largo plazo que el sólo uso de la glicemia en ayunas. La A1C refleja la glicemia a través de los últimos dos a tres meses. En la práctica clínica, se recomienda que los pacientes se traten con Actos Met por un período adecuado de tiempo para evaluar el cambio en la A1C (8-12 semanas) a menos que el control glicémico medido por glicemia en ayunas se deteriore.

Poblaciones especiales de pacientes

Actos Met no se recomienda para usar durante el embarazo o en pacientes pediátricos.

La dosis inicial y de mantención de Actos Met debe ser conservadora en pacientes con edad avanzada, debido al potencial de tener una función renal disminuida en esta población. Cualquier ajuste de dosis se debe basar en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes mayores, debilitados y desnutridos no se deben titular a la dosis máxima de Actos Met. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de la acidosis láctica asociada con metformina, particularmente en los mayores (ver ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina, y PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).

El tratamiento con Actos Met no se debe iniciar 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 inicio del tratamiento (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Pioglitazona y FARMACOLOGÍA CLÍNICA,

Poblaciones Especiales, Insuficiencia Hepática). Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas en todos los pacientes previo al inicio del tratamiento con Actos Met y después periódicamente (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Pioglitazona y PRECAUCIONES, Exámenes de Laboratorio).

Máxima dosis recomendada

Actos Met Comprimidos se presenta en dosis de 15 mg de pioglitazona y 500 mg de metformina o en 15 mg de pioglitazona y 850 mg de metformina para administración oral. La dosis máxima diaria recomendada para pioglitazona es 45 mg. La dosis máxima diaria recomendada para metformina es 2550 mg en adultos.

CONTRAINDICACIONES

Actos Met (Clorhidrato de Pioglitazona y Clorhidrato de Metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad o disfunción renal (ej, sugerido por los niveles séricos de creatinina ≥ 1.5 mg/dL (hombres), ≥ 1.4 mg/dL (mujeres) o clearance de creatinina anormal), que también puede ser consecuencia de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo del miocardio, y septicemia (ver ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina y PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).
2. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico.
3. Hipersensibilidad conocida a pioglitazona, metformina o cualquier otro componente de Actos Met
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética se debe tratar con insulina.

Actos Plus se debe discontinuar temporalmente en pacientes que se están realizando estudios radiológicos que involucren la administración intravascular de materiales de contraste yodados, ya que el uso de tales productos puede causar alteración aguda de la función renal (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).

ADVERTENCIAS

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir durante el tratamiento debido a la acumulación de metformina, el cual es uno de los componentes de Actos Met (Clorhidrato de Pioglitazona y Clorhidrato de Metformina comprimidos); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con una cantidad de condiciones patofisiológicas, incluyendo diabetes mellitus, y siempre que exista hipoperfusión e hipoxemia tisular significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), pH sanguíneo disminuido, alteraciones electrolíticas con aumento de la distancia aniónica, y aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina se implica como la causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de metformina >5 μ g/mL.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben Clorhidrato de Metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos /1000 pacientes/año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes/año). En más de 20.000

pacientes/año de exposición a metformina en estudios clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, con frecuencia en un ambiente de 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 inestable o aguda, que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un aumento del riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, por lo tanto, estar significativamente disminuido mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que toman metformina y usando la mínima dosis efectiva de metformina. En particular, el tratamiento de los mayores se debe acompañar con el monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥ 80 años de edad a menos que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no está disminuida, ya que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, la metformina se debe retirar de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Como el trastorno de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, la metformina generalmente se debe evitar en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea 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 debe discontinuar temporalmente previo a cualquier estudio de radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).

El inicio de la acidosis láctica con frecuencia es sutil, y acompañado sólo de síntomas no específicos como malestar, mialgias, distress respiratorio, aumento de la somnolencia y molestias abdominales no específicas. Puede estar asociado con hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y el médico deben conocer la posible importancia de tales síntomas y se debe instruir al paciente que notifique al médico inmediatamente si ellos ocurren (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina). La metformina se debe discontinuar hasta que la situación se aclare. Los electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y si se indica, pH sanguíneo, niveles de lactato, e incluso niveles de metformina en sangre pueden ser útiles. Una vez que el paciente está estabilizado en cualquier nivel de dosis de metformina, los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento, probablemente no se relacionen con el fármaco. 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 normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que toman metformina no indican necesariamente una inminente acidosis láctica y se pueden explicar por otros mecanismos, como diabetes mal controlada, u obesidad, actividad física intensa, o problemas técnicos en el manejo de la muestra (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).

La acidosis láctica se debe sospechar en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un hospital. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina, el fármaco se debe discontinuar de inmediato y se deben implementar rápidamente medidas de soporte

generales. Como el Clorhidrato de Metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas) se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Tal manejo con frecuencia causa una remisión rápida de los síntomas y recuperación (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).

Actos Met

Actos Met no se debe usar en pacientes que requieren tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca congestiva (ver CONTRAINDICACIONES) y se debe discontinuar si ocurre cualquier deterioro en el estado cardíaco.

Clorhidrato de Pioglitazona

Insuficiencia Cardíaca y Otros Efectos Cardíacos: la pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, pueden causar retención de líquido cuando se usa sola o en combinación con otros agentes hipoglicemiantes, incluyendo insulina. La retención de líquidos puede llevar a o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Los pacientes se deben observar en cuanto a signos o síntomas de insuficiencia cardíaca (ver Información para Pacientes).

En estudios clínicos placebo-controlados en EEUU que excluyeron pacientes con status cardíaco III y IV de la New York Heart Association (NYHA), la incidencia de eventos adversos cardíacos serios relacionados a la expansión de volumen no se aumentó en pacientes tratados con pioglitazona como monoterapia o en combinación con sulfonilurea o metformina vs pacientes tratados con placebo. En estudios en combinación con insulina, un pequeño número de pacientes con una historia previa de enfermedad cardíaca existente desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva cuando se trataron con pioglitazona en combinación con insulina. Pacientes con status cardíaco Clase III y IV de la NYHA no se estudiaron en estudios clínicos de pre-aprobación de pioglitazona.

La pioglitazona no está indicada en pacientes con status cardíaco Clase III y IV de la NYHA.

En la experiencia post-comercialización con pioglitazona, se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tanto con como sin enfermedad cardíaca previamente conocida.

Actos Met no se debe usar en pacientes que requieren tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca congestiva (ver CONTRAINDICACIONES) y se debe discontinuar si ocurre cualquier deterioro en el estado cardíaco.

El tratamiento con Actos Met se debe iniciar con la menor dosis aprobada si se 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 se debe aumentar gradualmente sólo después de varios meses de tratamiento con monitoreo minucioso del aumento de peso, edema, o signos o síntomas de exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva.

PRECAUCIONES

General: Clorhidrato de Pioglitazona

La pioglitazona ejerce su efecto hipoglicemiante sólo en presencia de insulina. Por lo tanto, Actos Met no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglicemia: los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglicemiantes orales pueden estar en riesgo de hipoglicemia, y puede ser necesario una reducción en la dosis del agente concomitante.

Edema: En todas los estudios clínicos en EE.UU. se reportó edema más frecuentemente en los pacientes tratados con pioglitazona que en los pacientes tratados con placebo y parece estar relacionado con la dosis (ver REACCIONES ADVERSAS). En la experiencia post-comercialización, se han recibido informes de inicio o empeoramiento del edema. Actos Met se debe usar con precaución en pacientes con edema.

Aumento de peso: Se observó aumento de peso relacionado con la dosis con pioglitazona sola y en combinación con otros agentes hipoglicemiantes (Tabla 1). El mecanismo de aumento de peso no es claro pero probablemente involucra una combinación de retención de líquido y acumulación de grasa.

Tabla 1. Cambios de Peso (kg) desde el Estado Basal durante los Estudios Clínicos Doble Ciego con Pioglitazona

		Grupo control	Pioglitazona 15mg	Pioglitazona 30mg	Pioglitazona 45mg
		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

Nota: Duración de los estudios de 16 a 24 semanas

Ovulación: El tratamiento con pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por lo tanto, se debe recomendar una anticoncepción adecuada en las mujeres premenopáusicas que estén tomando Actos Met. Este posible efecto no se ha investigado en estudios clínicos, por lo que se desconoce la frecuencia de ocurrencia.

Hematología: En todos los estudios clínicos con pioglitazona, los valores medios de hemoglobina disminuyeron un 2% a 4% en pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios ocurrieron principalmente dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y permanecieron relativamente constantes después. Estos cambios pueden estar relacionados con un mayor volumen plasmático y raramente se han asociado con efectos clínicos hematológicos significativos. (ver REACCIONES ADVERSAS, Anormalidades de laboratorio). Actos Met puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito.

Efectos hepáticos: En estudios clínicos de pre-aprobación realizados en todo el mundo, más de 4500 sujetos se trataron con pioglitazona. En estudios clínicos de EE.UU., más de 4700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron pioglitazona. No existió evidencia de hepatotoxicidad o aumento de los niveles de TGP inducidos por el fármaco en los estudios clínicos.

Durante los estudios clínicos placebo controlados de pre-aprobación en los EE.UU., un total de 4 de 1526 (0.26%) pacientes tratados con pioglitazona y 2 de 793 (0.25%) pacientes tratados con placebo tenían valores de TGP ≥ 3 veces el límite superior normal. Los aumentos de TGP en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no estaban claramente relacionados con la terapia con pioglitazona.

En experiencia post-comercialización con pioglitazona, se han recibido reportes de hepatitis y de elevaciones de enzimas hepáticas a 3 o más veces el límite superior normal. Muy raramente, estos reportes han implicado insuficiencia hepática con y sin resultado fatal, aunque la causalidad no se ha establecido.

Mientras no se tenga la disponibilidad de resultados de estudios clínicos adicionales, a gran escala, controlados a largo plazo, y datos de seguridad post-comercialización adicionales sobre pioglitazona, se recomienda que los pacientes tratados con Actos Met se monitoreen periódicamente las enzimas hepáticas.

Los niveles séricos de TGP (alanina aminotransferasa) se deben evaluar antes del inicio del tratamiento con Actos Met en todos los pacientes y periódicamente luego de acuerdo al criterio clínico del médico. Se deben realizar también análisis de la función hepática en los pacientes que tengan síntomas sugerentes de disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, u orina oscura. La decisión de continuar el tratamiento en el paciente con Actos Met debe estar guiada por el criterio clínico hasta que se cuente con las evaluaciones de laboratorio. Si se observa ictericia, el tratamiento con el fármaco se debe discontinuar.

El tratamiento con Actos Met no se debe iniciar si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o los niveles de TGP exceden 2.5 veces el límite superior normal. Los pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas (niveles de TGP de 1 a 2.5 veces el límite superior normal) en el estado basal o en cualquier momento durante el tratamiento con Actos Met se deben evaluar para determinar la causa del aumento de las enzimas hepáticas. El inicio o continuación del tratamiento con Actos Met en pacientes con enzimas hepáticas levemente elevadas se debe proceder con precaución e incluir un apropiado seguimiento clínico que puede incluir monitoreo más frecuente de enzima hepática. Si los niveles de transaminasas séricas están aumentadas (TGP > 2.5 veces el límite superior normal), los análisis de función hepática se deben evaluar más frecuentemente hasta que los niveles vuelvan a lo normal o a los valores pre-tratamiento. Si los niveles de TGP exceden 3 veces el límite

superior normal, el análisis se debe repetir lo antes posible. Si los niveles de TGP permanecen > 3 veces el límite superior normal o si el paciente tiene ictericia, se debe discontinuar el tratamiento con Actos Met.

General: Clorhidrato de Metformina

Monitoreo de la función renal: Se conoce que la metformina se excreta sustancialmente por el riñón y que el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de compromiso de la función renal. Entonces, los pacientes con niveles séricos de creatinina sobre el límite superior normal para su edad no deben recibir Actos Met. En pacientes de edad avanzada, Actos Met se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glicémico adecuado, ya que la vejez se asocia con una reducción de la función renal. En los pacientes mayores, particularmente aquellos ≥ 80 años de edad, la función renal se debe monitorear regularmente y, generalmente, Actos Met no se debe titular a la dosis máxima del componente metformina (ver ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina y DOSIS Y ADMINISTRACION).

Antes de iniciar el tratamiento con Actos Met y posteriormente, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar su normalidad. En pacientes en quienes se anticipe el desarrollo de disfunción renal, se debe evaluar la función renal más frecuentemente y se debe discontinuar Actos Met si se presenta evidencia de disfunción renal.

Uso de medicaciones concomitantes que puedan afectar la función renal o la disponibilidad de metformina: La medicación concomitante que puede afectar la función renal o producir un cambio hemodinámico significativo o que puede interferir con la disponibilidad de metformina, tales como fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver PRECAUCIONES, Interacciones de medicamentos, Clorhidrato de Metformina), se deben usar con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste intravascular yodizados (por ejemplo, pielografía intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía axial computarizada (TAC) con materiales de contraste intravascular): Estudios de contraste intravascular con materiales yodizados pueden llevar a 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 pacientes en quienes se planea cualquiera de estos estudios, Actos Met se debe discontinuar temporalmente al momento de o antes del procedimiento, y suspender por 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciar sólo después que la función renal se ha re-evaluado y confirmado que es normal.

Estados hipóxicos: El colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar uremia pre-renal. Cuando tales eventos ocurren en pacientes que reciben tratamiento con Actos Met, el fármaco se debe discontinuar inmediatamente.

Procedimientos quirúrgicos: El uso de Actos Met se debe suspender temporalmente para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados

con ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no se debe reiniciar hasta que la ingesta oral del paciente se reanude y la función renal se haya evaluado como normal.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes, por lo tanto, deben ser advertidos sobre la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras reciben Actos Met.

Función hepática alterada: Como la disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, Actos Met se debe evitar generalmente 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 manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, posiblemente debida a interferencia con la absorción de B₁₂ desde el complejo factor intrínseco-B₁₂, sin embargo, muy raramente se asocia con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o la suplementación con vitamina B₁₂. La medición de los parámetros hematológicos en forma anual es recomendable en pacientes con Actos Met y cualquier anormalidad aparente se debe investigar y manejar adecuadamente (ver PRECAUCIONES, General: 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.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Actos Met que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y poco definida) se debe evaluar rápidamente en busca de evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indica, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si ocurre acidosis en cualquier forma, se debe suspender Actos Met inmediatamente y se deben iniciar otras medidas correctivas adecuadas (ver ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina).

Hipoglicemia: La hipoglicemia no se produce en pacientes que reciben metformina sola en condiciones habituales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con agentes hipoglicemiantes (como sulfonilureas o insulina) o etanol. Los pacientes mayores, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicación alcohólica son particularmente vulnerables a los efectos hipoglicemiantes. La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en los mayores y en personas que toman fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos.

Pérdida del control de glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen diabético se expone al estrés, como fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir una pérdida temporal del control glicémico. En tales momentos, puede ser necesario discontinuar Actos Met y administrar Insulina temporalmente. Actos Met se puede reiniciar después de resolver el episodio agudo.

Análisis de laboratorio

Mediciones de glicemia en ayunas y A1C se deben realizar periódicamente para monitorear el control glicémico y la respuesta terapéutica a Actos Met.

Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Actos Met en todos los pacientes y luego, periódicamente, a criterio del médico (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Pioglitazona y REACCIONES ADVERSAS, Niveles de transaminasa sérica).

Se debe realizar un monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina/hematocrito e índices de glóbulos rojos) y de la función renal (creatinina sérica) al menos una vez al año. Aunque raramente se ha observado anemia megaloblástica con el tratamiento con metformina, si ésta se sospecha, se debe excluir la deficiencia de vitamina B₁₂.

Información para Pacientes

Los pacientes deben ser instruidos sobre la importancia de adherirse a las instrucciones de dieta, un programa regular de ejercicio y análisis regulares de glucosa en sangre y A1C. Durante los períodos de estrés, como fiebre, trauma, infección o cirugía, los requerimientos de medicación pueden cambiar, y se debe recordar a los pacientes que consulten a su médico de inmediato.

Los riesgos de acidosis láctica, sus síntomas y las condiciones que predisponen su desarrollo, como se ha descrito en las secciones ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina y PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina, se deben explicar a los pacientes. Se debe aconsejar a los pacientes que discontinúen Actos Met inmediatamente y que notifiquen enseguida a su médico si presentan hiperventilación inexplicable, mialgia, malestar, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Los síntomas gastrointestinales son comunes durante el inicio del tratamiento con metformina y pueden ocurrir durante el inicio del tratamiento con Actos Met; sin embargo, los pacientes deben consultar a su médico si desarrollan síntomas inexplicables. Aunque los síntomas gastrointestinales que ocurren después de la estabilización probablemente no se relacionen con el fármaco, tal ocurrencia de síntomas se debe evaluar para determinar si se puede deber a acidosis láctica u otra enfermedad grave.

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

Los pacientes que experimenten un aumento inusualmente rápido de peso o edema o que desarrollan acortamiento de la respiración u otros síntomas de insuficiencia cardíaca mientras toman Actos Met deben informar inmediatamente estos síntomas a su médico.

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

Los pacientes deben ser informados sobre la importancia del examen regular de la función renal y parámetros hematológicos cuando reciben tratamiento con Actos Met.

El tratamiento con una tiazolidinediona, el cual es el componente activo pioglitazona del comprimido de Actos Met, puede producir ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Como resultado, estas pacientes pueden tener un aumento del riesgo de embarazo mientras toman Actos Met. Por lo tanto, se debe recomendar una anticoncepción adecuada a estas mujeres premenopáusicas. Este posible efecto no se ha investigado en estudios clínicos por lo que se desconoce la frecuencia de esta ocurrencia.

El tratamiento hipoglicemiante combinado puede causar hipoglicemia. Cuando se inicia Actos Met, se debe explicar a los pacientes los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo.

Se les debe decir a los pacientes que tomen Actos Met como se prescribió y se les debe indicar que cualquier cambio en la dosis sólo lo puede hacer si el médico lo indicó.

Interacciones de Drogas

Clorhidrato de Pioglitazona

Estudios de interacción droga-droga in vivo han sugerido que la pioglitazona puede ser un inductor débil de sustrato CYP450 isoforma 3A4 (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Metabolismo, Eliminación y Excreción e Interacciones de Droga).

Clorhidrato de Metformina

Furosemida: Un estudio de interacción de droga metformina-furosemida, en dosis única en sujetos sanos, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se afectaron por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} sanguínea y plasmática de la metformina en 22% y el AUC sanguíneo en 15%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de metformina. Cuando se administra con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola y la vida media terminal se disminuyó un 32%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de furosemida. No hay información disponible sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se co-administran crónicamente.

Nifedipino: Un estudio de interacción de droga metformina-nifedipino, en dosis única en voluntarios sanos normales, demostró que la coadministración de nifedipino aumentó la C_{max} y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en orina. No se afectaron la vida media y el T_{max} . El nifedipino parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo mínimos efectos sobre el nifedipino.

Fármacos catiónicos: Los fármacos catiónicos (ej, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtirene, trimetoprim y vancomicina) que se eliminan por secreción renal tubular teóricamente tienen el potencial de interactuar con metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal

interacción entre metformina y cimetidina oral se ha observado en voluntarios sanos tanto en dosis única como múltiple, los estudios de interacción de droga metformina-cimetidina, con un aumento del 60% en el peak de metformina en concentraciones de sangre total y plasmática y un aumento del 40% en el AUC de metformina en sangre total y en plasma. No hubo cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y ajuste de dosis de Actos Met y/o del fármaco que interfiera en pacientes que están tomando medicaciones catiónicas que son excretadas vía sistema secretor renal tubular proximal.

Otros: Ciertos fármacos tienden a producir hiperglicemia y pueden llevar a una pérdida del control glicémico. Estos fármacos incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran tales fármacos a un paciente que recibe Actos Met, el paciente se debe observar minuciosamente para mantener un control glicémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y el propranolol y metformina e ibuprofeno no se afectó cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina se une mínimamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente unidos a proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

Embarazo – Embarazo Categoría C

Actos Met

Debido a que la información actual sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de anomalías congénitas, así como aumento de la mortalidad y morbilidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan que la insulina se use durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más normales posible. Actos Met no se debe usar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con Actos Met o sus componentes individuales. No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en Actos Met. Los datos siguientes se basan en hallazgos en estudios realizados con pioglitazona o metformina individualmente.

Clorhidrato de Pioglitazona

La pioglitazona no fue teratogénica en ratas en dosis orales hasta 80 mg/kg o en conejas hasta 160 mg/kg durante la organogénesis (aproximadamente 17 y 40 veces la dosis humana oral máxima recomendada basada en mg/m², respectivamente). Retraso del parto y embriotoxicidad (como se evidenció por aumento de las pérdidas post-implantación, retardo del desarrollo y pesos fetales disminuidos) se observaron en ratas en dosis oral de 40 mg/kg/día y más (aproximadamente 10 veces la dosis humana oral

máxima recomendada basada en mg/m^2). No se observó toxicidad funcional o en el comportamiento en la prole de ratas. En conejas, se observó embriotoxicidad en dosis oral de $160 \text{ mg}/\text{kg}$ (aproximadamente 40 veces la dosis humana oral máxima recomendada basada en mg/m^2). Retardo del desarrollo postnatal, atribuido al peso corporal disminuido, se observó en la prole de ratas en dosis oral de $10 \text{ mg}/\text{kg}$ y más durante la gestación tardía y períodos de lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis humana oral máxima recomendada basada en mg/m^2).

Clorhidrato de Metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejas en dosis hasta $600 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$. Esto representa una exposición de cerca de dos y seis veces una dosis diaria humana de 2000 mg basada en comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejas, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a metformina.

Lactancia

No se han realizado estudios con los componentes combinados de Actos Met. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la pioglitazona como la metformina se secretan en la leche de ratas en lactancia. No se conoce si la pioglitazona y/o metformina se secretan en la leche materna. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna, Actos Met no se debe administrar a la mujer que está amamantando. Si se discontinúa Actos Met, y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa en sangre, se debe considerar la terapia con insulina.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de Actos Met en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Clorhidrato de Pioglitazona

Aproximadamente 500 pacientes en estudios clínicos placebo controlados con pioglitazona eran de 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la efectividad y seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Clorhidrato de Metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores para determinar si ellos responden diferente de los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes. Se sabe que la metformina se excreta substancialmente por el riñón y que el riesgo de reacciones adversas graves al fármaco es mayor en pacientes con función renal anormal. Actos Met sólo se debe usar en pacientes con función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones Especiales). Como la vejez se asocia con una función renal disminuida, Actos Met se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Se debe tener cuidado en la selección de dosis y se debe basar en un monitoreo regular y minucioso de la función renal. Generalmente, los pacientes mayores no se deben titular a la dosis máxima de

Actos Met (ver ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina, y DOSIS Y ADMINISTRACION).

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más comunes informados en al menos 5% de los pacientes en un estudio clínico controlado de 16 semanas entre placebo más metformina y pioglitazona 30 mg más metformina fueron infección del tracto respiratorio superior (15.6% y 15.5%), diarrea, (6.3% y 4.8%), edema combinado/edema periférico (2.5% y 6.0%) y cefalea (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 comparando pioglitazona 30 mg más metformina y pioglitazona 45 mg más metformina se muestran en la tabla 2; la tasa de eventos adversos que causó discontinuación del estudio entre los dos grupos de tratamiento fue 6.4% y 6.3%, respectivamente.

Tabla 2. Eventos Adversos que Ocurrieron en \geq 5% de los Pacientes en Cualquier Grupo de Tratamiento Durante el Estudio de 24 Semanas

Evento adverso Término preferido	Pioglitazona 30 mg + metformina N=411 n(%)	Pioglitazona 45 mg + metformina N=416 n(%)
Infección del tracto respiratorio superior	51 (12.4)	56 (13.5)
Diarrea	24 (5.8)	20 (4.8)
Náuseas	24 (5.8)	15 (3.6)
Cefalea	19 (4.6)	22 (5.3)
Sinusitis	18 (4.4)	21 (5.0)
Edema de extremidades inferiores	12 (2.9)	47 (11.3)
Aumento de peso	12 (2.9)	28 (6.7)

La mayoría de los eventos adversos clínicos fueron similares entre los grupos tratados con pioglitazona en combinación con metformina y aquellos tratados con monoterapia con pioglitazona. Otros eventos adversos informados en al menos 5% de los pacientes en estudios clínicos controlados entre placebo y monoterapia con pioglitazona incluyeron mialgia (2.7% y 5.4%), trastorno dental (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 en EE.UU. se informó anemia en \leq 2% de los pacientes tratados con pioglitazona más metformina (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Pioglitazona).

En estudios de monoterapia, se informó edema en 4.8% de los pacientes tratados con pioglitazona versus 1.2% de pacientes tratados con placebo. La mayoría de estos eventos se consideraron leves o moderados en intensidad (ver PRECAUCIONES, General: 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 la dosis. En todos los estudios clínicos, los valores medios de hemoglobina disminuyeron en 2% a 4% en los pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y permanecieron relativamente estables después. Estos cambios pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático asociado con el tratamiento con pioglitazona y raramente se han asociado con otros efectos clínicos hematológicos significativos. (Ver PRECAUCIONES, General: 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 7% de los pacientes. Tal disminución, posiblemente debida a una interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, está, sin embargo, muy raramente asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de Vitamina B12 (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina).

Niveles de transaminasas séricas: durante todos los estudios clínicos realizados en EE.UU., 14 de 4780 (0.30%) pacientes tratados con pioglitazona tuvieron valores de TGP ≥ 3 veces el límite superior normal durante el tratamiento. Todos los pacientes con valores de seguimiento tuvieron aumentos reversibles de TGP. En la población de pacientes tratados con pioglitazona, los valores medios de bilirrubina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, y GGT estaban disminuidos en la visita final en comparación con el estado basal. Menos del 0.9% de los pacientes tratados con pioglitazona fueron retirados de los estudios clínicos en EE.UU. debido a análisis de función hepática anormales.

En estudios clínicos de pre-aprobación, no hubo casos de reacciones idiosincrásicas al fármaco que causen insuficiencia hepática (ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Pioglitazona).

Niveles de CPK: Durante los análisis de laboratorio requeridos en los estudios clínicos con pioglitazona, se observaron aumentos temporales y esporádicos en los niveles de creatin fosfokinasa (CPK). En 9 pacientes se informó un aumento aislado a más 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 al momento de los valores elevados y un paciente discontinuó 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.

SOBREDOSIS

Clorhidrato de Pioglitazona: Durante estudios clínicos controlados, se informó un caso de sobredosis con pioglitazona. Un paciente de sexo masculino tomó 120 mg por día durante cuatro días, luego 180 mg por día durante siete días. El paciente negó sentir cualquier síntoma clínico durante este período.

En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo a los signos y síntomas clínicos del paciente.

Clorhidrato de Metformina: Ha ocurrido sobredosis de Clorhidrato de Metformina, incluyendo ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se informó hipoglicemia en aproximadamente 10% de los casos, pero no se ha establecido relación causal con el Clorhidrato de Metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina (ver ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina). La metformina es dializable con un clearance de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar la metformina acumulada en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción

Actos Met: Actos Met[®] combina dos agentes hipoglicemiantes con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glicémico 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 sensibilizadores a la insulina que actúan principalmente aumentando la utilización de la glucosa periférica, mientras que las biguanidas actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

Clorhidrato de Pioglitazona: La pioglitazona es un agente hipoglicemiante tiazolidinediona que depende de la presencia de insulina para su mecanismo de acción. La pioglitazona disminuye la resistencia a la insulina en la periferia y en el hígado 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 secretagogo de insulina. La pioglitazona es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma (PPAR γ). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ modula la transcripción de un número de genes respondedores a insulina involucrados en el control del metabolismo de glucosa y lípidos.

En modelos animales de diabetes, la pioglitazona reduce la hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia característicos de los estados de resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por la Pioglitazona dan como resultado un aumento de la respuesta de los tejidos insulino-dependientes y se observan en numerosos modelos 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 es un agente hipoglicemiante biguanida que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal como postprandial. 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 hipoglicemia ya sea en los pacientes con diabetes tipo 2 como en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales, ver PRECAUCIONES, General: Clorhidrato de Metformina) y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios, a pesar de que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina plasmática a lo largo del día pueden incluso disminuir.

Farmacocinética y Metabolismo del Fármaco

Absorción y Biodisponibilidad

Actos Met

En estudios de bioequivalencia de Actos Met[®] 15 mg/500 mg y 15 mg/850 mg, tanto el componente pioglitazona como el componente metformina fueron bioequivalentes a los comprimidos de clorhidrato de pioglitazona y clorhidrato de metformina cuando se tomaron juntos después de un período de ayuno (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros Farmacocinéticos Medios (SD) para Actos Met[®]

Régimen	N	AUC (0-inf) (ng h/mL)	N	C _{max} (ng/mL)	N	T _{max} (h)	N	T _½ (h)
Clorhidrato de Pioglitazona								
15 mg/500 mg Actos Met	51	5984 (1599)	63	585 (198)	63	1.83 (0.93)	51	8.69 (3.86)
15 mg pioglitazona y 500 mg metformina	54	5810 (1472)	63	608 (204)	63	1.75 (0.90)	54	7.90 (3.08)
15 mg /850 mg Actos Met	52	5671 (1585)	60	569 (222)	60	1.89 (0.80)	52	7.19 (1.84)
15 mg pioglitazona y 850 mg metformina	55	5957 (1680)	61	603 (239)	61	2.01 (1.54)	55	7.16 (1.85)
Clorhidrato de Metformina								
15 mg/500 mg Actos Met	59	7783 (2266)	63	1203 (325)	63	2.32 (0.88)	59	8.57 (14.30)

15 mg pioglitazona y 500 mg metformina	59	7599 (2385)	63	1215 (329)	63	2.53 (0.95)	59	6.73 (5.87)
15 mg /850 mg Actos Met	47	11927 (3311)	60	1827 (536)	60	2.41 (0.91)	47	17.56 (20.08)
15 mg pioglitazona y 850 mg metformina	52	11569 (3494)	61	1797 (525)	61	2.26 (0.85)	52	17.01 (18.09)

La administración de Actos Met 15 mg/850 mg con comida no produjo ningún cambio en la exposición total de pioglitazona. Con metformina no hubo cambios en el AUC; sin embargo la concentración media sérica máxima de metformina se disminuyó en 28% cuando se administró con comida. Se observó un tiempo de retardo a la concentración sérica máxima para ambos componentes (1.9 horas para pioglitazona y 0.8 horas para metformina) bajo condiciones de alimentos. No existe la probabilidad de que estos cambios sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de Pioglitazona: Después de la administración oral, en ayunas, la pioglitazona se puede medir primero en suero dentro de 30 minutos, con concentraciones máximas observadas dentro de 2 horas. La comida retarda levemente el tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima a 3 a 4 horas, pero no altera la extensión de absorción.

Clorhidrato de Metformina: La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina administrado en ayunas es aproximadamente 50%-60%. Los estudios que utilizaron una única dosis oral de comprimidos de metformina de 500 mg a 1500 mg, y 850 mg a 2550 mg indican que existe una falta de proporcionalidad de la dosis a medida que se aumenta la misma, la cual se debe a una absorción disminuida y no a una alteración en la eliminación. Las comidas disminuyen la extensión de y retardan levemente la absorción de metformina, como lo muestra la disminución de aproximadamente 40% en la concentración plasmática media máxima, un 25% menor AUC en la curva de concentración plasmática vs. tiempo, y una prolongación de 35 minutos del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima después de la administración de un comprimido de 850 mg de metformina con las comidas, en comparación con la misma dosis del comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

Distribución

Clorhidrato de Pioglitazona: El volumen de distribución medio aparente (V/F) de pioglitazona después de la administración de una dosis única es 0.63 ± 0.41 (media \pm SD) L/kg de peso corporal. La pioglitazona se une extensamente a proteínas (>99%) séricas humanas, principalmente a albúmina sérica. La pioglitazona también se une a otras proteínas séricas, pero con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M -IV también se unen extensamente (>98%) a la albúmina sérica.

Clorhidrato de Metformina: El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de una dosis única oral de 850 mg promedió 654 ± 358 L. La metformina se une en forma imperceptible a proteínas plasmáticas. La metformina se divide en los eritrocitos, más probablemente como una función del tiempo. En dosis y esquemas de dosis clínicos normales de metformina, las concentraciones plasmáticas estado estables

de metformina se alcanzan dentro de 24-48 horas y son generalmente $<1 \mu\text{g/mL}$. Durante los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los $5 \mu\text{g/mL}$ incluso con las dosis máximas.

Metabolismo, Eliminación y Excreción

Clorhidrato de Pioglitazona: La pioglitazona se metaboliza ampliamente por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente en conjugados glucurónico o 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 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, tanto en voluntarios sanos como en pacientes 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 han realizado estudios in vivo de pioglitazona en combinación con inhibidores y sustratos del P450 (ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas: Clorhidrato de Pioglitazona). Las proporciones de 6β -hidrocortisol/cortisol urinario medidas en pacientes tratados con pioglitazona mostraron que la pioglitazona no es un fuerte inductor de la enzima CYP3A4.

Después de la administración oral, aproximadamente 15% a 30% de la dosis de pioglitazona se recupera en la orina. La eliminación renal de pioglitazona es insignificante y el fármaco se excreta principalmente como metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayoría de la dosis oral se excreta en la bilis ya sea sin cambios o como metabolitos y se elimina en las heces.

La media de la vida media en suero de pioglitazona y 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 dosis única intravenosa en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. 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 oral, aproximadamente 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, sugiriendo que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Clorhidrato de Pioglitazona: La vida media de eliminación sérica de pioglitazona, M-II y M-IV permanece sin cambios en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min) a severa (clearance de creatinina <30 mL/min) comparado con sujetos sanos.

Clorhidrato de Metformina: En pacientes con función renal disminuida (basado en el clearance de creatinina) la vida media de metformina en sangre y plasma se prolonga y el clearance renal se disminuye en proporción a la disminución del clearance de creatinina (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS, Clorhidrato de Metformina, también ver la información prescriptiva de GLUCOPHAGE, FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética). Ya que la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, Actos 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 45% en las concentraciones medias máximas de pioglitazona y de pioglitazona total, pero sin cambio en los valores medios de AUC.

El tratamiento con Actos Met no se debe iniciar si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasa sérica (ALT) que excedan 2.5 veces el límite superior normal. (ver PRECAUCIONES, General: 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 sujetos mayores saludables, las concentraciones séricas máximas de pioglitazona y pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores del AUC son levemente más altos y los valores de la vida media terminal son ligeramente más prolongados que en los sujetos 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 sujetos mayores saludables sugieren que el clearance plasmático total se disminuye, se prolonga la vida media y se aumenta la C_{max} en comparación con sujetos jóvenes saludables. De estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con la edad está representado principalmente por un cambio en la función renal (ver información prescriptiva de GLUCOPHAGE, FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones especiales, Geriátrica).

El tratamiento con Actos Met no se debe 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 DOSIS Y ADMINISTRACION; también ver información prescriptiva de GLUCOPHAGE).

Pacientes pediátricos

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

Clorhidrato de Metformina: Después de la administración oral de un comprimido de 500 mg de metformina con las comidas, la media geométrica de C_{max} y AUC de metformina difirieron en menos de 5% entre pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 (12 a 16 años de edad) y adultos sanos pareados 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 glicémico tanto en hombres como en mujeres. Los valores medios de C_{max} y AUC se incrementaron 20% a 60% en mujeres. En estudios clínicos controlados, las hemoglobinas A1C (A1C) disminuidas del estado basal fueron en general mayores para las mujeres que para los hombres, (diferencia media promedio en A1C 0.5%). Como el tratamiento se debe individualizar para cada paciente para alcanzar el control glicémico, no se recomienda ajustar la dosis en base al sexo solamente.

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

Raza

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

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

Interacciones medicamentosas

La coadministración de una dosis única de metformina (1000 mg) y pioglitazona después de 7 días de pioglitazona (45mg) no alteró la farmacocinética de una dosis única de metformina. No se han realizado estudios específicos sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas con Actos Met, aunque tales estudios se han llevado a cabo con los componentes individuales, pioglitazona y metformina.

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

- ✓ Anticonceptivos orales: La coadministración de pioglitazona (45 mg una vez al día) y un anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona y 0.035 mg de etinilestradiol una vez al día) durante 21 días dio como resultado un 11% y un 11-14% de disminución en el AUC (0-24 h) y la C_{max} de etinilestradiol, respectivamente. No hubieron cambios

significativos en el AUC (0-24 h) y la C_{max} de noretindrona. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del etinilestradiol, se desconoce la significancia clínica de este hallazgo.

- ✓ Midazolam: La administración de pioglitazona durante 15 días, seguido de una dosis de 7.5 mg de midazolam en jarabe, dio como resultado una reducción del 26% de la C_{max} y del AUC de midazolam.
- ✓ Nifedipino ER. La coadministración de pioglitazona durante 7 días con 30 mg de nifedipino ER, administrados oralmente una vez al día durante 4 días en voluntarios de ambos sexos, dio como resultado valores medios mínimos al cuadrado (IC 90%) para nifedipino sin cambios de 0.83 (0.73-0.95) para la C_{max} y 0.88 (0.80-0.96) para el AUC. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética de nifedipino, se desconoce la significancia clínica de este hallazgo.
- ✓ Ketoconazol. La coadministración de pioglitazona durante 7 días con ketoconazol 200 mg administrados dos veces al día dio como resultado valores medios mínimos al cuadrado (IC 90%) para pioglitazona sin cambios de 1.14 (1.06-1.23) para la C_{max} , 1.34 (1.26-1.41) para el AUC y 1.87 (1.71-2.04) para la C_{min} .
- ✓ Atorvastatina cálcica: La coadministración de pioglitazona durante 7 días con atorvastatina cálcica (LIPITOR) 80 mg una vez al día dio como resultado valores medios mínimos al cuadrado (IC 90%) para pioglitazona sin cambios de 0.69 (0.57-0.85) para la C_{max} , 0.76 (0.65-0.88) para el AUC y 0.96 (0.87-1.05) para la C_{min} . Para la atorvastatina sin cambios, los valores medios mínimos al cuadrado (IC 90%) fueron de 0.77 (0.66-0.90) para la C_{max} , 0.86 (0.78-0.94) para el AUC y 0.92 (0.82-1.02) para la C_{min} .
- ✓ Citocromo P450: Ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de Pioglitazona.

En otros estudios de interacciones medicamentosas, la pioglitazona no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de fexofenadina, glipizida, digoxina, warfarina, clorhidrato de ranitidina o teofilina.

Clorhidrato de Metformina: Ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de Metformina.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Actos Met

No se han realizado estudios en humanos con los productos combinados en Actos Met. Los siguientes datos se basan en hallazgos en estudios realizados con pioglitazona o metformina individualmente.

Clorhidrato de Pioglitazona

Se realizó un estudio de carcinogenicidad a dos años en ratas machos y hembras en una dosis oral de hasta 63 mg/kg (aproximadamente 14 veces la dosis humana oral máxima recomendada de 45 mg basado en mg/m^2). No se observaron tumores inducidos por el fármaco en ningún órgano excepto en la vejiga urinaria. Se observaron

neoplasias de células transicionales benignas y/o malignas en ratas machos a 4 mg/kg/día y más (aproximadamente igual a la dosis humana oral máxima recomendada basado en mg/m²). Un estudio de carcinogenicidad a dos años se realizó en ratones machos y hembras en una dosis de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis humana oral máxima recomendada basado en mg/m²). No se observaron tumores inducido por el fármaco en ningún órgano. Tumores del tracto urinario se han reportado en roedores que toman fármacos experimentales con actividad dual PPAR α/γ ; sin embargo la pioglitazona es un agonista selectivo para PPAR γ .

Durante evaluación prospectiva de citología urinaria que involucró más de 1800 pacientes que recibieron pioglitazona en estudios clínicos de hasta un año de duración, no se identificaron nuevos casos de tumores de vejiga. Ocasionalmente, se observaron resultados anormales en la citología urinaria que indicaban posible malignidad tanto en pacientes tratados con pioglitazona (0.72%) como en pacientes tratados con placebo (0.88%).

El clorhidrato de pioglitazona no fue mutagénico en una batería de estudios toxicológicos genéticos, incluyendo el ensayo bacteriano de Ames, un ensayo de mutación genética de células de mamíferos (CHO/HPRT y AS52/XPRT), un ensayo citogenético in vitro usando células CHL, un ensayo de síntesis de ADN no programado, y un ensayo in vivo de micronúcleos.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras en dosis orales de hasta 40 mg/kg de clorhidrato de pioglitazona diariamente previo a y a través del apareamiento y gestación (aproximadamente 9 veces la dosis humana oral máxima recomendada basado en mg/m²).

Clorhidrato de Metformina

Estudios de carcinogenicidad a largo plazo se han realizado en ratas (104 semanas de duración de la dosis) y ratones (91 semanas de duración de la dosis) en dosis de hasta e incluyendo 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son ambas aproximadamente cuatro veces la dosis diaria humana de 2000 mg del componente metformina de Actos Met basado en comparaciones de área de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina ya sea en ratones machos o hembras. Similarmente, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas machos. Existió, sin embargo, un aumento de la incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembras con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de metformina en los siguientes análisis in vitro: test de Ames (*S. typhimurium*), test de mutación genética (células de linfoma de ratón) o test de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados del test de micronúcleos de ratón in vivo también fueron negativos.

La fertilidad de ratas machos y hembras no se afectó por la metformina cuando se administró en dosis tan altas como 600 mg/kg/día, la cual es aproximadamente tres veces la dosis máxima humana diaria recomendada del componente metformina de Actos Met basado en comparaciones de área de superficie corporal.

Toxicología Animal

Clorhidrato de Pioglitazona

Se ha observado agrandamiento del corazón en ratones (100 mg/kg), ratas (4 mg/kg y más) y perros (3 mg/kg) tratados oralmente con el componente clorhidrato de pioglitazona de Actos Met (aproximadamente 11, 1 y 2 veces la dosis oral máxima humana recomendada para ratones, ratas y perros, respectivamente, basado en mg/m^2). En un estudio en ratas a un año, muerte temprana relacionada con el fármaco debida a aparente disfunción cardíaca ocurrió en una dosis oral de 160 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (aproximadamente 35 veces la dosis oral máxima humana recomendada, basado en mg/m^2). Se observó agrandamiento del corazón en un estudio de 13 semanas en monos en una dosis oral de 8.9 mg/kg y más (aproximadamente 4 veces la dosis oral máxima humana recomendada, basado en mg/m^2), pero no en un estudio de 52 semanas en una dosis oral hasta 32 mg/kg (aproximadamente 13 veces la dosis oral máxima humana recomendada, basado en mg/m^2).

Estudios clínicos

No se realizaron estudios de eficacia clínica con Actos Met. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de los componentes separados se han establecido previamente y la coadministración de los componentes separados se ha evaluado para eficacia y seguridad en dos estudios clínicos. Estos estudios clínicos establecieron un beneficio agregado de la pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada mientras estaban en tratamiento con metformina. La bioequivalencia de Actos Met con los comprimidos coadministrados de pioglitazona y metformina se demostró para ambas concentraciones de Actos Met (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).

Estudios Clínicos de Tratamiento de Adición de Pioglitazona en Pacientes No Controlados Adecuadamente con Metformina

Se realizaron dos estudios clínicos tratamiento-randomizados, controlados en pacientes con diabetes tipo 2 para evaluar la seguridad y eficacia de pioglitazona más metformina comparado con metformina sola. Ambos estudios incluyeron pacientes que recibían metformina, ya sea sola o en combinación con otro agente hipoglicemiante, que tenían un inadecuado control glicémico. Todos los otros agentes hipoglicemiantes se discontinuaron previo al inicio del tratamiento del estudio. En el primer estudio, 328 pacientes recibieron ya sea 30 mg de pioglitazona o placebo una vez al día por 16 semanas además de su régimen de metformina establecido. En el segundo estudio, 827 pacientes recibieron ya sea 30 mg o 45 mg de pioglitazona una vez al día por 24 semanas además de su régimen de metformina establecido.

En el primer estudio, la adición de pioglitazona 30 mg una vez al día al tratamiento con metformina redujo significativamente la media de A1C por 0.8% y la media de glicemia en ayunas por 38 mg/dL en la semana 16 desde el observado con metformina sola. En el segundo estudio, la media de disminuciones desde el estado basal en la semana 24 en A1C fueron 0.80% y 1.01% para las dosis de 30 mg y 45 mg, respectivamente. Basado en estas disminuciones en A1C y glicemia en ayunas (Tabla 4), la adición de pioglitazona a la metformina produjo mejorías significativas en el control glicémico independientemente de la dosis de metformina.

Tabla 4. Parámetros Glicémicos en la Semana 16 y Semana 24 de los Estudios de Combinación de Clorhidrato de Pioglitazona + Clorhidrato de Metformina

Parámetro	Placebo + metformina	Pioglitazona 30 mg + metformina
Estudio 16-Semanas		
A1C (%)	N=153	N=161
Media estado basal	9.77	9.92
Cambio medio desde el estado basal a las 16 Semanas	0.19	-0.64 ^{*, †}
Diferencia en cambio desde metformina		-0.83
Tasa de respuesta (%) (a)	21.6	54.0
Glucosa en ayunas (mg/dL)	N=157	N=165
Media estado basal	259.9	254.4
Cambio medio desde el estado basal a las 16 Semanas	-5.2	-42.8 ^{*, †}
Diferencia en cambio desde metformina		-37.7
Tasa de respuesta (%) (b)	23.6	59.4
Parámetro	Pioglitazona 30 mg + metformina	Pioglitazona 45 mg + metformina
Estudio de 24-Semanas		
A1C (%)	N=400	N=398
Media estado basal	9.88	9.81
Cambio medio desde el estado basal a las 24 Semanas	-0.80 [*]	-1.01 [†]
Tasa de respuesta (%) (a)	55.8	63.3
Glucosa en ayunas (mg/dL)	N=398	N=399
Media estado basal	232.5	232.1
Cambio medio desde el estado basal a las 24 Semanas	-38.2 [*]	-50.7 ^{*, †}
Tasa de respuesta (%) (b)	52.3	63.7

* cambio significativo desde el Estado basal $p \leq 0.05$.

† diferencia significativa desde placebo más metformina, $p \leq 0.05$.

‡ diferencia significativa desde 30 mg pioglitazona, $p \leq 0.05$.

(a) pacientes que alcanzaron un A1C $\leq 6.1\%$ y/o $\geq 0.6\%$ de disminución desde el Estado basal.

(b) pacientes que alcanzaron una disminución ≥ 30 mg/dL.

PRESENTACION

Actos Met se presenta en comprimidos recubiertos de 15 mg de Clorhidrato de Pioglitazona (como base)/500 mg de Clorhidrato de Metformina y 15 mg de Clorhidrato de Pioglitazona (como base)/850 mg de Clorhidrato de Metformina en blisters conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACION

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la humedad.