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

**Industria Argentina** **Venta bajo receta**

Industria Argentina Venta bajo receta

**Fórmula:**
Fórmula Unitaria: Metformina Clorhidrato 500, 0 mg; Pioglitazona Clorhidrato 16,53 mg (equivalente a Pioglitazona 15 mg); Celulosa microcristalina ph 200 141,35 mg; Croscarmelosa sodica 12,12 mg; PVP K30 24,0 mg; Estearato de magnesio 6,0 mg; Opadry II 85 F 21,0 mg
Fórmula Unitaria: Metformina Clorhidrato 850,0 mg; Pioglitazona Clorhidrato 16,53 mg (equivalente a Pioglitazona 15 mg); Celulosa microcristalina ph 200 261,87 mg; Croscarmelosa sodica 20,60 mg; PVP K30 40,8 mg; Estearato de magnesio 10,2 mg; Opadry II 85 F 36,0 mg
Código ATC: A10BD05

**Farmacología:**
Mecanismo de acción: PIOTAMAX MET combina dos agentes hipoglucemiantes con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, clorhidrato de pioglitazona, un fármaco de la familia de las tiazolidinedionas, y clorhidrato de metformina, un fármaco de la familia de las biguanidas. Las tiazolidinedionas son agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina y que actúan principalmente mejorando el aprovechamiento de la glucosa periférica, mientras que las biguanidas actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena. Clorhidrato de pioglitazona: el mecanismo de acción de la pioglitazona depende de la presencia de insulina. La pioglitazona disminuye la resistencia a la insulina en la periferia y en el hígado y produce una mayor utilización insulino-dependiente de la glucosa y una disminución de la producción de glucosa hepática. A diferencia de las sulfonilureas, la pioglitazona no es secretagoga de insulina. Es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPARg). Los receptores PPAR se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina como, por ejemplo, tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPARg modula la transcripción de un número de genes con respuesta a la insulina que participan en el control del metabolismo de lípidos y glucosa. En modelos animales de diabetes, la pioglitazona reduce la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia típicos de los estados de resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2. Los cambios metabólicos producidos por la pioglitazona dan como resultado una mayor respuesta de los tejidos dependientes de la insulina y se observan en numerosos modelos de animales de resistencia a la insulina. Como la pioglitazona mejora los efectos de la insulina circulante (disminuyendo la resistencia a la insulina), no baja los niveles de glucosa en sangre en modelos animales que no tienen insulina endógena. Clorhidrato de metformina: el clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo los niveles plasmáticos, tanto basales como postprandiales, de glucosa. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina, aumentando la captación de glucosa periférica y su utilización. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 ni en las personas normales (salvo en circunstancias especiales, ver Precauciones generales: Clorhidrato de metformina) ni causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina no sufre modificaciones, a pesar de que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina en plasma a lo largo del día en realidad pueden disminuir. Farmacocinética y metabolismo del fármaco: en estudios de bioequivalencia de PIOTAMAX MET 15mg/500mg y 15mg/850mg, el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmáx) de la pioglitazona y la metformina después de una única dosis del comprimido combinado fueron bioequivalentes a los de PIOGLITAZONA 15mg administrado en ayunas concomitantemente con metformina clorhidrato en comprimidos (500mg u 850mg respectivamente) a sujetos sanos (Tabla 1).
La administración de PIOTAMAX MET 15mg/850mg con las comidas no produjo ningún cambio en la exposición total a la pioglitazona. Con la metformina no hubo cambios en el AUC; sin embargo la concentración promedio máxima en suero de la metformina disminuyó un 28% al administrarla con las comidas. Se observó una demora hasta alcanzar la concentración sérica máxima de ambos componentes (1,9 horas para la pioglitazona y 0,8 horas para la metformina) con la presencia de alimentos. No existe la probabilidad de que estos cambios sean clínicamente significativos. Clorhidrato de pioglitazona: después de la administración por vía oral en ayunas, la pioglitazona se puede medir primero en suero dentro de los 30 minutos, con concentraciones máximas que se observan dentro de las 2 horas. Las comidas demoran levemente el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en suero de 3 a 4 horas, pero no altera el grado de absorción. Clorhidrato de metformina: la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500mg de metformina administrado en ayunas es aproximadamente del 50%-60%. Los estudios que utilizaron una única dosis por vía oral de comprimidos de metformina de 500mg a 1.500mg, y 850mg a 2.550mg indican que existe una falta de proporción con la dosis a medida que se aumenta la misma, lo cual se debe a la menor absorción y no a una modificación en la eliminación. Las comidas disminuyen el grado de absorción de la metformina y lo demoran levemente, según lo demuestra la disminución del 40% aproximadamente de la concentración plasmática máxima promedio, un 25% menos del AUC en la curva de concentración plasmática vs. tiempo, y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima después de la administración de un comprimido de 850mg de metformina con las comidas, en comparación con el mismo comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones. Distribución: clorhidrato de pioglitazona: el volumen de distribución aparente promedio (V/F) de la pioglitazona después de la administración de una dosis es 0,63 + 0,41 (promedio + SD) l/kg de peso corporal. La pioglitazona se une a las proteínas (>99%) séricas humanas, principalmente a la albúmina sérica. La pioglitazona también se une a las otras proteínas séricas, pero con menor afinidad. Los metabolitos M-III y M-IV también se unen (<98%) a la albúmina sérica. Clorhidrato de metformina: el volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina después de una única dosis por vía oral de 850mg fue de un promedio de 654 + 358l. La metformina se une en forma imperceptible a las proteínas plasmáticas. La metformina se divide en los eritrocitos, más probablemente como función del tiempo. En dosis y regímenes clínicos normales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables de metformina se alcanzan dentro de 24-48 horas y son generalmente <1m/ml. Durante los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5m/ml incluso con las dosis máximas. Metabolismo, eliminación y excreción: clorhidrato de pioglitazona: la pioglitazona se metaboliza extensivamente por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente en conjugados glucurónidos o sulfato. Los metabolitos M-II y M-IV (hidroxiderivados de la pioglitazona) y M-III (cetoderivado de la pioglitazona) son farmacológicamente activos en modelos animales de diabetes tipo 2. Además de la pioglitazona, el M-III y M-IV son las principales especies relacionadas con el fármaco que se encuentran en el suero humano después de la administración de múltiples dosis. En estado estable, en voluntarios sanos y con diabetes tipo 2, la pioglitazona abarca aproximadamente 30% a 50% de las concentraciones séricas máximas totales y 20% a 25% del AUC total. Los datos in vitro demuestran que múltiples isoformas del CYP participan en el metabolismo de la pioglitazona. Las isoformas del citocromo P450 que participan son CYP2C8 y, en menor grado, CYP3A4 con aportes adicionales de una variedad de otras isoformas incluida la CYP1A1 principalmente extrahepática. Se realizaron estudios in vivo de la pioglitazona en combinación con inhibidores y sustratos del P450 (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona). La relación hidroxicortisol 6b/cortisol urinario medida en pacientes tratados con pioglitazona mostró que la pioglitazona no es un fuerte inductor de la enzima CYP3A4. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 15% al 30% de la dosis de pioglitazona se recupera en la orina. La eliminación renal de la pioglitazona no es significativa y el fármaco se excreta principalmente en forma de metabolitos y sus conjugados. Se presume que la mayoría de la dosis oral se excreta intacta o en forma de metabolitos en la bilis y se elimina en las heces. La vida media en suero de la pioglitazona y la pioglitazona total oscila de 3 a 7 horas y de 16 a 24 horas, respectivamente. La pioglitazona tiene un clearance aparente, CL/F, de 5 a 7 l/hr. Clorhidrato de metformina: los estudios de una única dosis intravenosa administrada a sujetos normales demuestran que la metformina se excreta intacta en la orina y no se metaboliza en el hígado (no se han identificado metabolitos en humanos) ni se excreta en la bilis. El clearance renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal dentro de las primeras 24 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo cual sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución. Poblaciones especiales: insuficiencia renal: clorhidrato de pioglitazona: la vida media de eliminación sérica de la pioglitazona, y de los metabolitos M-II y M-IV no sufren modificaciones en los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60ml/min) a grave (<30ml/min) en comparación con las personas sanas. Clorhidrato de metformina: en pacientes con función renal reducida (en base a clearance de creatinina) la vida media de la metformina en sangre y plasma se prolonga y el clearance renal disminuye en proporción a la disminución del clearance de creatinina (ver Contraindicaciones y Advertencias, Clorhidrato de metformina, Farmacología, Farmacocinética). Como la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, PIOTAMAX MET también está contraindicado en estos pacientes. Insuficiencia hepática: clorhidrato de pioglitazona: en comparación con controles normales, los sujetos con trastornos de la función hepática (Grado Child-Pugh B/C) tienen una reducción de aproximadamente un 45% de las concentraciones máximas promedio de pioglitazona y de pioglitazona total, pero ningún cambio en los valores promedio AUC. El tratamiento con PIOTAMAX MET no se deberá iniciar si el paciente muestra evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas séricas (ALT) de más de 2,5 veces el límite superior del rango normal. (Ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona). Clorhidrato de metformina: no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en sujetos con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada: clorhidrato de pioglitazona: en personas mayores saludables, las concentraciones séricas máximas de pioglitazona y pioglitazona total no son significativamente diferentes, pero los valores del AUC son levemente más elevados y los valores de la vida media terminal son más prolongados que en las personas más jóvenes. Estos cambios no fueron de una magnitud tal que se pudieran considerar clínicamente relevantes. Clorhidrato de metformina: datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en pacientes mayores sanos sugieren que el clearance plasmático total disminuye, se prolonga la vida media y la Cmáx aumenta en comparación con los pacientes jóvenes saludables. De estos datos, surge que el cambio en la farmacocinética de metformina con la edad está representado principalmente por un cambio en la función renal. El tratamiento con PIOTAMAX MET no se podrá iniciar en pacientes de >80 años de edad, salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra disminuida (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina y Dosificación). Pacientes pediátricos: clorhidrato de pioglitazona: no se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica. Clorhidrato de metformina: después de la administración por vía oral de comprimidos de 500mg de metformina con las comidas, los valores de Cmáx y AUC promedio geométricos de metformina difirieron en menos de 5% entre los pacientes pediátricos con diabetes 2 (12 a 16 años de edad) y los adultos saludables apareados por peso y sexo (20 a 45 años de edad) y todos con función renal normal. Sexo: clorhidrato de pioglitazona: como monotraterapia y en combinación con sulfonilurea, metformina o insulina, la pioglitazona mejoró el control glucémico en hombres y mujeres. Los valores de Cmáx y AUC promedio aumentaron un 20% a 60% en mujeres. En estudios clínicos controlados, las disminuciones de hemoglobina A1C respecto del valor de referencia fueron en general mayores en las mujeres que en los hombres (la diferencia promedio en la A1C 0,5%). Como el tratamiento se debe personalizar para cada paciente para lograr el control de glucemia, no se recomienda ajustar la dosis en base a sexo solamente. Clorhidrato de metformina: los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron en forma significativa entre los sujetos sanos y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se los analizó conforme al sexo (hombres=19, mujeres=16). En forma similar, en estudios clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante de la metformina fue comparable en hombres y mujeres. Raza: clorhidrato de pioglitazona: no se dispone de datos farmacocinéticos sobre los diferentes grupos étnicos. Clorhidrato de metformina: no se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) y latinos (n=24). Interacciones medicamentosas: la coadministración de una dosis única de metformina (1.000mg) y pioglitazona después de 7 días de pioglitazona (45mg) no alteró la farmacocinética de una dosis única de metformina. No se han realizado estudios específicos sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas con el producto, aunque tales estudios se han llevado a cabo con los componentes individuales pioglitazona y metformina. Clorhidrato de pioglitazona: se estudiaron los siguientes fármacos en voluntarios sanos a los cuales se les coadministró pioglitazona 45mg una vez al día. A continuación se detallan los resultados. Anticonceptivos orales: la coadministración de pioglitazona (45mg una vez al día) y anticonceptivos orales (1mg de noretindrona y 0,035mg de etinilestradiol una vez al día) durante 21 días dio como resultado un 11% y un 11-14% de disminución del AUC (0-24 h) y la Cmáx de etinilestradiol, respectivamente. No hubieron cambios significativos en el AUC (0-24 h) y la Cmáx de noretindrona. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética del etinilestradiol, se desconoce la significación clínica de esta observación. Midazolam: la administración de pioglitazona durante 15 días, seguido de una dosis de 7,5mg de midazolam en jarabe, dio como resultado una reducción del 26% de la Cmáx y del AUC de midazolam. Nifedipina ER: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con 30mg de nifedipina ER, administrados por vía oral una vez al día durante 4 días en voluntarios de ambos sexos, dio como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la nifedipina intacta de 0,83 (0,73-0,95) para la Cmáx y 0,88 (0,80-0,96) para el AUC. En vista de la alta variabilidad de la farmacocinética de la nifedipina, se desconoce la significación clínica de esta observación. Ketoconazol: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con ketoconazol 200mg administrados dos veces por día dio como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la pioglitazona intacta de 1,14 (1,06-1,23) para la Cmáx, 1,34 (1,26-1,41) para el AUC y 1,87 (1,71-2,04) para la Cmín. Atorvastatina cálcica: la coadministración de pioglitazona durante 7 días con atorvastatina cálcica 80mg una vez al día dio como resultado una relación de cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) para la pioglitazona intacta de 0,69 (0,57-0,85) para la Cmáx, 0,76 (0,65-0,88) para el AUC y 0,96 (0,87-1,05) para la Cmín. Para la atorvastatina intacta, la relación cuadrados mínimos promedio (IC del 90%) fue de 0,77 (0,66-0,90) para la Cmáx, 0,86 (0,78-0,94) para el AUC y 0,92 (0,82-1,02) para la Cmín. Citocromo P450: ver Precauciones e Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona. Gemfibrozil: la administración concomitante de gemfibrozil (600mg dos veces al día por vía oral), un inhibidor de CYP2C8, con pioglitazona (30mg por vía oral) a 10 voluntarios sanos tratados previamente durante dos días con gemfibrozil (600mg dos veces al día por vía oral), provocó una exposición a la pioglitazona (AUC0-24) del 226%, en relación a la exposición a la pioglitazona en ausencia de gemfibrozil (ver Precauciones e Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona). Rifampicina: la administración concomitante de rifampicina (600mg por vía oral una vez al día), un inductor de la CYP2C8, con pioglitazona (30mg por vía oral), a 10 voluntarios sanos tratados previamente durante 5 días con rifampicina (600mg una vez al día por vía oral), provocó un descenso del AUC de pioglitazona del 54% (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de pioglitazona). En otros estudios de interacciones medicamentosas, la pioglitazona no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de la fexofenadina, glipizida, digoxina, warfarina, clorhidrato de ranitidina o teofilina. Clorhidrato de metformina: ver Precauciones e Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de metformina. Farmacodinamia y efectos clínicos: clorhidrato de pioglitazona: estudios clínicos demostraron que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes resistentes a la insulina. La pioglitazona mejora la respuesta celular a la insulina, aumenta la disponibilidad de la glucosa dependiente de la insulina, mejora la sensibilidad hepática a la insulina y mejora la homeostasis disfuncional de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2, la menor resistencia a la insulina producida por la pioglitazona da como resultado menores concentraciones de glucosa en plasma, menores niveles de insulina en plasma, y menores valores de A1C. En base a los resultados de un estudio de extensión de diseño abierto, los efectos de disminución de la glucosa que ejerce la pioglitazona parecen persistir durante al menos un año. En estudios clínicos controlados, la pioglitazona en combinación con metformina tuvo un efecto aditivo en el control de glucemia. Se realizaron estudios clínicos de pioglitazona como monoterapia controlados con placebo en pacientes con alteraciones de los lípidos. En total, los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron disminuciones promedio en los triglicéridos, aumentos promedio del colesterol HDL y ningún cambio promedio consistente del colesterol LDL y el colesterol total en comparación con el grupo de placebo. Un patrón similar de resultados se observó en los estudios de tratamiento combinado de pioglitazona con metformina de 16 semanas y de 24 semanas. Estudios clínicos: no se realizaron estudios de eficacia clínica con PIOTAMAX MET. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de los componentes individuales se han establecido previamente y se han evaluado en dos estudios clínicos la coadministración de los componentes individuales en cuanto a la eficacia y seguridad. Estos estudios clínicos establecieron el beneficio agregado de la pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada mientras estaban bajo tratamiento con metformina. Se demostró la bioequivalencia de ambas concentraciones de PIOTAMAX MET con la coadministración de comprimidos de pioglitazona y metformina (Ver Farmacología, Farmacocinética y metabolismo de los fármacos).

**Indicaciones:**
PIOTAMAX MET está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 que ya están siendo tratados con una combinación de pioglitazona y metformina ó cuya diabetes no esté siendo adecuadamente tratada con metformina solamente, o para aquellos pacientes que han respondido inicialmente a la pioglitazona y necesitan un mayor control de la glucemia. El tratamiento de la diabetes tipo 2 también deberá incluir asesoramiento nutricional, reducción de peso, según sea necesario, y ejercicio. Estos esfuerzos son importantes no sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también para mantener la eficacia del tratamiento farmacológico.

**Dosificación:**
General: el tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con diabetes tipo 2 debe personalizarse en base a la eficacia y la tolerancia, sin exceder el máximo diario recomendado de pioglitazona de 45mg y de metformina de 2.550mg. Recomendaciones de dosis: la selección de la dosis inicial de PIOTAMAX MET debe basarse en el régimen actual del paciente de pioglitazona y/o metformina. Luego de iniciar el tratamiento con PIOTAMAX MET o al aumentar la dosis, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para descartar los eventos adversos relacionados con la retención de líquido (ver Advertencias, Clorhidrato de pioglitazona) PIOTAMAX MET debe administrarse en dosis diarias divididas, con las comidas, para reducir los efectos colaterales de tipo gastrointestinal asociados con la metformina. Dosis inicial para pacientes inadecuadamente controlados con la metformina como monoterapia: en base a la dosis inicial habitual de pioglitazona (15-30mg diarios), PIOTAMAX MET puede iniciarse con el comprimido de 15mg/500mg o 15mg/850mg una o dos veces al día, y ajustarse gradualmente después de evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada. Dosis inicial para pacientes que inicialmente respondieron a la pioglitazona como monoterapia y exigen un control glucémico adicional: en base a las dosis iniciales habituales de metformina (500mg dos veces al día u 850mg al día), PIOTAMAX MET puede iniciarse con 15mg/500mg dos veces al día o 15mg/850mg una vez al día, y ajustarse gradualmente después de evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada. Dosis inicial en pacientes que cambian del tratamiento combinado de pioglitazona con metformina como comprimidos separados: PIOTAMAX MET puede iniciarse con comprimidos de 15mg/500mg ó 15mg/850mg en base a la dosis de pioglitazona y metformina ya usadas en el tratamiento. No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y la eficacia de PIOTAMAX MET en pacientes antes tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales y que cambiaron a PIOTAMAX MET. Cualquier cambio en el tratamiento de diabetes tipo 2 debe resolverse con un monitoreo cuidadoso y adecuado ya que se pueden producir cambios en el control de la glucemia. Se debe dar el tiempo suficiente para evaluar si la respuesta al tratamiento es adecuada. Lo preferible sería que la respuesta al tratamiento se evalúe usando el nivel de A1C, que es un mejor indicador de control de glucemia a largo plazo que el solo uso de la glucemia en ayunas. La A1C refleja la glucemia durante los últimos dos a tres meses. En la práctica clínica, se recomienda que los pacientes sean tratados con PIOTAMAX MET durante un plazo adecuado para evaluar los cambios en la A1C (8-12 semanas) salvo que el control de la glucemia, medido por medio de la glucemia en ayunas, se deteriore. Poblaciones especiales de pacientes: no se recomienda administrar PIOTAMAX MET durante el embarazo o a pacientes pediátricos. La dosis inicial y de mantenimiento de PIOTAMAX MET debe ser conservadora en los pacientes con edad avanzada, debido a su potencial de tener una función renal reducida. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes de edad avanzada, los pacientes debilitados o desnutridos no deben recibir la dosis máxima de PIOTAMAX MET. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con la metformina, particularmente en las personas de edad avanzada (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina y Precauciones generales, Clorhidrato de metformina). El tratamiento con PIOTAMAX MET no se debe iniciar si los pacientes presentan evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles de transaminasas séricas (TGP mayor de 2,5 veces el límite superior del rango normal) al comienzo del tratamiento (ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona y Farmacología, Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática). Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con PIOTAMAX MET y luego periódicamente (ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona y Precauciones, Análisis de laboratorio). Máxima dosis recomendada: PIOTAMAX MET Comprimidos se presenta en dosis de 15mg de pioglitazona y 500mg de metformina o en 15mg de pioglitazona y 850mg de metformina para administración oral. La máxima dosis diaria recomendada de pioglitazona es de 45mg. La máxima dosis diaria recomendada de metformina es de 2.550mg en adultos.

**Contraindicaciones:**
Pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA (ver Advertencias). Además PIOTAMAX MET(clorhidrato de pioglitazona y clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con: 1. Enfermedad ó disfunción renal (por ejemplo, según lo sugieren los niveles séricos de creatinina >1,5mg/dl (hombres), >1,4mg/dl (mujeres) o clearance de creatinina anormal), que pudiera ser consecuencia de afecciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, y septicemia (ver Advertencias, Clorhidrato de metformina y Precauciones generales, Clorhidrato de metformina). 2. Hipersensibilidad conocida a la pioglitazona, metformina o cualquier otro componente de PIOTAMAX MET. 3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética se debe tratar con Insulina. PIOTAMAX METdeberá discontinuarse temporariamente en pacientes que deban hacerse estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de materiales de contraste con yodo, porque el uso de tales materiales puede causar alteraciones agudas de la función renal (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina).

**Reacciones adversas:**
Más de 8.500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con pioglitazona, en estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego. Estos incluyeron 2.605 pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2 tratados con pioglitazona del estudio . Más de 6.000 pacientes han sido tratados durante seis meses o más y más de 4.500 pacientes por un año o más. Más de 3.000 pacientes han recibido pioglitazona durante un mínimo de dos años. Los eventos adversos más comunes informados en al menos un 5% de pacientes en un estudio clínico controlado de 16 semanas de duración realizado con placebo más metformina y pioglitazona 30mg más metformina fueron infección respiratoria alta (15,6% y 15,5%), diarrea, (6,3% y 4,8%), edema combinado y periférico (2,5% y 6,0%) y cefaleas (1,9% y 6,0%), respectivamente. El índice de reacciones adversas que dieron origen a la discontinuación del estudio entre los dos grupos de tratamiento fue 7,8% y 7,7%, respectivamente.
La mayoría de los eventos clínicos adversos fueron similares entre los grupos tratados con pioglitazona en combinación con metformina y los tratados con pioglitazona como monoterapia. Otros eventos adversos informados en al menos el 5% de los pacientes en estudios clínicos controlados de monoterapia con pioglitazona y placebo incluyeron mialgia (2,7% y 5,4%), trastornos dentales (2,3% y 5,3%), diabetes mellitus agravada (8,1% y 5,1%) y faringitis (0,8% y 5,1%) respectivamente. En estudios doble ciego realizados en EE.UU. se informó anemia en <2% de los pacientes tratados con pioglitazona más metformina (ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona). En estudios de monoterapia, se informó edema en el 4,8% (con dosis desde 7,5mg a 45mg) de los pacientes tratados con pioglitazona versus 1,2% de pacientes con placebo. La mayoría de estos eventos se consideraron leves o moderados en cuanto a su intensidad. (Ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona). Anormalidades de laboratorio: hematológicas: la pioglitazona puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y hematocrito. La disminución de hemoglobina y hematocrito con pioglitazona parece estar relacionada con las dosis. En todos los estudios clínicos, los valores promedio de hemoglobina disminuyeron un 2% a 4% en los pacientes tratados con pioglitazona. Estos cambios generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y siguieron relativamente estables a partir de entonces. Estos cambios pueden estar relacionados con un aumento del volumen plasmático asociado con el tratamiento pioglitazona y raramente se han asociado con otros efectos clínicos hematológicos significativos. (Ver Precauciones, Generales: Clorhidrato de pioglitazona) En estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos previamente normales de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Sin embargo, tal disminución, posiblemente debida a una interferencia con la absorción de B12 del complejo de factor intrínseco del grupo B12, raramente está asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de la metformina o del suplemento de vitamina B12 (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina). Niveles de transaminasas séricas: durante todos los estudios clínicos realizados en EE.UU., 14 de los 4.780 (0,30%) pacientes tratados con pioglitazona tuvieron valores de TGP >3 veces por encima del nivel superior del rango normal durante el tratamiento. Todos los pacientes con valores de seguimiento tuvieron aumentos reversibles de la TGP. En la población de pacientes tratados con pioglitazona, los valores medios de bilirrubina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, y GGT fueron menores en la visita final en comparación con el inicio. Menos del 0,9% de los pacientes tratados con pioglitazona fueron retirados de los estudios clínicos en EE.UU. debido a anomalías en los análisis de la función hepática. En estudios clínicos de pre-aprobación, no hubo casos de reacciones idiosincrásicas al fármaco que causaran insuficiencia hepática (ver Precauciones generales, Clorhidrato de pioglitazona) Niveles de CPK (creatin fosfokinasa): durante los análisis de laboratorio exigidos en los estudios clínicos con pioglitazona, se observaron aumentos temporarios y esporádicos de los niveles de creatin fosfokinasa (CPK). En 9 pacientes se informó un aumento aislado a más de 10 veces por encima del límite superior del rango normal (valores de 2.150 a 11.400 UI/l). Seis de estos pacientes continuaron recibiendo pioglitazona, dos pacientes habían terminado de recibir la medicación del estudio al momento del aumento de los valores y un paciente dejó la medicación del estudio debido al aumento. Estos aumentos se resolvieron sin secuelas clínicas aparentes. Se desconoce la relación de estos eventos con el tratamiento con pioglitazona.

**Precauciones:**
Clorhidrato de pioglitazona: generales: la pioglitazona ejerce su efecto hipoglucemiante sólo en presencia de insulina. Por lo tanto, PIOTAMAX MET no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hipoglucemia: los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia, y puede ser necesario reducir la dosis del agente concomitante. Cardiovasculares: en estudios clínicos controlados con placebo en EE.UU. que no incluyeron pacientes con cuadros cardíacos Clase III y IV de la NYHA, la incidencia de eventos adversos cardíacos graves relacionados con expansión de volumen no aumentó en los pacientes tratados con pioglitazona como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o metformina, en comparación con los pacientes tratados con placebo. En estudios de combinación con insulina, un número pequeño de pacientes con antecedentes de cardiopatías desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva cuando recibieron tratamiento con pioglitazona en combinación con insulina (ver Advertencias, Clorhidrato de pioglitazona). En los estudios clínicos previos a la aprobación de pioglitazona no se estudió la población de pacientes con cuadros cardíacos Clase III y IV de la NYHA. En experiencias post-marketing con pioglitazona, los casos de insuficiencia cardíaca congestiva se informaron en pacientes con y sin cardiopatías conocidas previamente. Edema: en todas los estudios clínicos de pioglitazona realizados en EE.UU. se informó edema más frecuentemente en los pacientes tratados con pioglitazona que en los pacientes tratados con placebo y parece relacionarse con la dosis (ver Reacciones adversas). En experiencias post-marketing, se recibieron informes sobre edema de reciente diagnóstico y empeoramiento del edema. Debido a que las tiazolidinedionas, incluyendo a la pioglitazona; pueden causar retención de líquido, la cual puede exacerbar o desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva, PIOTAMAX MET debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo para insuficiencia cardíaca. Los pacientes deberán ser controlados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (ver Advertencias, Clorhidrato de pioglitazona y Precauciones, Información para pacientes). Aumento de peso: el aumento de peso relacionado con la dosis se observó en los pacientes tratados con pioglitazona sola y combinada con otros agentes hipoglucemiantes. El mecanismo de aumento de peso no es claro pero probablemente se deba a una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasas.
Ovulación: El tratamiento con pioglitazona, como otras tiazolidinedionas, puede causar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Por lo tanto se recomienda que las mujeres premenopáusicas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PIOTAMAX MET. Este posible efecto no ha sido investigado en estudios clínicos por lo cual se desconoce la frecuencia de este evento. Hematología: en todos los estudios clínicos con pioglitazona, los valores promedio de hemoglobina disminuyeron un 2% al 4% en pacientes tratados con pioglitazona.

Estos cambios se produjeron principalmente dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y siguieron relativamente constantes después de eso. Estos cambios pueden estar relacionados con un mayor volumen plasmático y raramente se han asociado con efectos clínicos hematológicos (ver Reacciones adversas, Anormalidades de laboratorio). PIOTAMAX MET puede causar disminuciones de los niveles de hemoglobina y del hematocrito. Efectos hepáticos: en estudios clínicos de pre-aprobación realizados en todo el mundo, más de 4.500 personas fueron tratadas con pioglitazona. En estudios clínicos de EE.UU., más de 4.700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron pioglitazona. No hubo pruebas de hepatoxicidad o aumento de los niveles de la TGP inducidos el fármaco en estos estudios. Durante los estudios controlados contra placebo llevados a cabo en EE.UU., antes de su aprobación, un total de 4 sobre 1.526 pacientes (0,26%), tratados con pioglitazona y 2 sobre 793 (0,25%) pacientes que recibieron placebo, presentaron valores de TGP >3 veces el valor superior normal. Las elevaciones de la TGP en pacientes tratados con pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron claramente relacionadas con la terapéutica con pioglitazona. En experiencias post-marketing con pioglitazona, se recibieron informes de hepatitis y de elevaciones de enzimas hepáticas a 3 o más veces el límite superior del rango normal. Muy raramente estos informes implicaron insuficiencia hepática con y sin resultados fatales, aunque la causa no se ha establecido. Hasta tanto se conozcan los resultados de los otros estudios clínicos controlados, a gran escala y a largo plazo, y los datos de seguridad postmarketing adicionales sobre pioglitazona, se recomienda que los pacientes tratados con PIOTAMAX MET se hagan controles periódicos de las enzimas hepáticas. Los niveles de la TGP sérica se deben evaluar antes de comenzar el tratamiento con PIOTAMAX MET en todos los pacientes y periódicamente luego por decisión clínica del profesional médico. Se deben realizar también análisis de la función hepática en los pacientes que tengan síntomas que pudieran sugerir disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, u orina oscura. La decisión de continuar con el tratamiento con PIOTAMAX MET debe estar guiada por el criterio clínico hasta tanto se cuente con las evaluaciones de laboratorio. Si se observa ictericia, el tratamiento farmacológico debe discontinuarse. El tratamiento con PIOTAMAX MET no se debe comenzar si el paciente presenta evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o los niveles de la TGP exceden 2,5 veces el límite superior del rango normal. Los pacientes con enzimas hepáticas medianamente elevadas (niveles de TGP de 1 a 2,5 veces el límite superior del rango normal) en el inicio o en cualquier momento durante el tratamiento con PIOTAMAX MET se deben evaluar para determinar la causa del aumento de las enzimas hepáticas. El comienzo o la continuación del tratamiento con PIOTAMAX MET en pacientes con enzimas hepáticas medianamente elevadas se debe decidir con precaución y la decisión debe incluir un seguimiento clínico adecuado que puede implicar monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas. Si los niveles de las transaminasas séricas aumentan (TGP >2,5 veces el límite superior del rango normal) se deben realizar análisis más frecuentes de la función hepática hasta que los niveles vuelvan a lo normal o a los valores anteriores al tratamiento. Si los niveles de la TGP exceden las 3 veces el limite superior del rango normal se debe repetir el análisis lo antes posible. Si los niveles la TGP siguen >3 veces el límite superior del rango normal o si el paciente tiene ictericia, se discontinuará el uso de PIOTAMAX M