

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pioglitazona/Metformina Aristo 15 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos son de color blanco, oblongos, biconvexos y grabados con '15 / 850' en una cara y lisos en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado como tratamiento de segunda elección de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, especialmente pacientes con sobrepeso, que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis máxima tolerada de metformina oral en monoterapia.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos con función renal normal (TFG $\geq$ 90 ml/min)*

La posología recomendada de este medicamento es de 30 mg/día de pioglitazona más 1.700 mg/día de hidrocloreuro de metformina (esta dosis se alcanza con un comprimido de Pioglitazona/Metformina Aristo 15 mg/850 mg, dos veces al día).

Debe considerarse un ajuste de la dosis con pioglitazona (añadida a la dosis óptima de metformina) antes de que el paciente cambie el tratamiento a pioglitazona/metformina.

Cuando se considere adecuado, desde el punto de vista clínico puede cambiarse directamente de la monoterapia con metformina a pioglitazona/metformina.

##### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

Debido a que metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a una disminución de la función renal, se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes de

edad avanzada en tratamiento con pioglitazona/metformina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardíaca).

#### *Insuficiencia renal*

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de pioglitazona/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Pioglitazona
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No es necesario un ajuste de la dosis. La dosis diaria máxima es de 45 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
< 30	Metformina está contraindicada.	

#### *Insuficiencia hepática*

Pioglitazona/metformina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pioglitazona/metformina en niños y adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Se deben tragar los comprimidos con un vaso de agua. La toma de pioglitazona/metformina con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con metformina.

### **4.3 Contraindicaciones**

Pioglitazona/metformina está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA)
- Cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga
- Hematuria macroscópica no filiada
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia respiratoria o cardíaca, infarto de miocardio reciente, shock

- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
  - o Deshidratación
  - o Infección grave
  - o Shock
- Administración intravascular de agentes yodados de contraste (ver sección 4.4)
- Lactancia (ver sección 4.6)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se dispone de experiencia clínica con pioglitazona en combinación triple con otros antidiabéticos orales.

##### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la pioglitazona/metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar pioglitazona/metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

##### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección 4.3.

La insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al comenzar un tratamiento con diuréticos, con antihipertensivos y cuando se comienza un tratamiento con AINE.

##### Retención hídrica e insuficiencia cardiaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardiaca. Cuando se trate a pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (p. ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), los médicos deberán comenzar con la dosis más baja disponible e incrementar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardiaca. Durante la fase de comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardiaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca. Como ambas, la insulina y la pioglitazona, se asocian a retención hídrica, la administración concomitante de insulina y pioglitazona/metformina puede aumentar el riesgo de edema. Después de la comercialización también se notificaron casos de edema periférico e insuficiencia cardiaca en pacientes con uso concomitante de pioglitazona y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona/metformina si se produce cualquier empeoramiento de la función cardiaca.

Se ha realizado un ensayo con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este ensayo mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardiaca, aunque sin resultar en un aumento de la mortalidad.

### Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

### Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15 %) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07 %) cociente de riesgo-HR = 2,64(95 % IC 1,11-6,31, p = 0,029).

Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06 %) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02 %) en los grupos control. Los estudios epidemiológicos también han sugerido un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, aunque no todos los estudios identificaron un aumento del riesgo estadísticamente significativo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

### Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones, en la fase de comercialización de pioglitazona, se han notificado casos de elevación de las enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Aunque se han notificado casos muy raros con desenlaces fatales, no se ha establecido una relación causal.

Por esta razón, se recomienda monitorizar periódicamente las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con pioglitazona/metformina. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona/metformina, se deben controlar los niveles de las enzimas hepáticas. No se debe empezar el

tratamiento con pioglitazona/metformina en pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior del intervalo normal) o que presenten cualquier otra evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona/metformina, se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas periódicamente de acuerdo con el criterio clínico. Si, durante el tratamiento con pioglitazona/metformina, los niveles de ALT aumentan a tres veces el límite superior del intervalo normal, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Se debe interrumpir el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior del intervalo normal. Se deben determinar los niveles de enzimas hepáticas cuando el paciente presente síntomas que sugieran insuficiencia hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona/metformina. Se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento cuando se observe ictericia.

#### Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso relacionado con la dosis, que podría ser debido a la acumulación de grasa y en algunos casos estar asociado a retención hídrica. En algunos casos el aumento de peso podría ser un síntoma de insuficiencia cardíaca por lo tanto, se debe monitorizar cuidadosamente el peso.

#### Hematología

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4 % de reducción relativa) y del hematocrito (4,1 % de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, consistente con hemodilución. Se observaron cambios similares (con reducciones relativas del 3 – 4 % de hemoglobina y del 3,6 – 4,1 % de hematocrito) en pacientes tratados con metformina en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben pioglitazona en tratamiento oral combinado (dual) con una sulfonilurea, podrían presentar un mayor riesgo dosis-dependiente de hipoglucemia, y podría ser necesaria una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

#### Trastornos oculares

Durante la fase de comercialización de las tiazolidinadonas, incluida la pioglitazona, se han notificado nuevos casos o empeoramiento de edema macular diabético con reducción de la agudeza visual. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe una asociación directa entre la pioglitazona y el edema macular, pero el prescriptor debe estar alerta ante la posibilidad de aparición de edema macular si los pacientes comunican alteraciones en la agudeza visual; debe considerarse si procede la derivación a un oftalmólogo.

#### Cirugía

Puesto que pioglitazona/metformina contiene hidrocloreto de metformina, se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis

láctica. Por tanto, la administración de pioglitazona/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

### Síndrome de ovario poliquístico

Como consecuencia de la potenciación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y deben ser advertidas de ello. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6).

### Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (ver sección 4.8).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y de 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador. El incremento del riesgo de fracturas observado en mujeres tratadas con pioglitazona, a partir de estos datos, por lo tanto es de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento similar del riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres (ver sección 4.8).

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes tratados con pioglitazona.

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores (por ejemplo rifampicina). Debe monitorizarse rigurosamente la glucemia. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona dentro de la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción específicamente con pioglitazona/metformina. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (pioglitazona y metformina).

### Metformina

*Uso concomitante no recomendado*

#### *Alcohol*

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

#### *Medios de contraste yodados*

La administración de pioglitazona/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

*Combinaciones que requieren precauciones de empleo*

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con pioglitazona/metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (por ej.: cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir con ésta por los mismos sistemas de transporte tubular renal.

Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50 % y el valor de la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) en un 81 %. Por lo tanto, cuando se coadministren medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben considerarse una estrecha vigilancia del control de la glucemia, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

### Pioglitazona

La coadministración de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva (AUC) de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de pioglitazona cuando se coadministre con gemfibrozilo. Se debe considerar la monitorización rigurosa de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha notificado que la coadministración de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54 % del AUC de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona cuando se coadministre con rifampicina. Se debe considerar la monitorización rigurosa de la glucemia (ver sección 4.4).

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y tópica), los agonistas  $\beta$  - 2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y cuando éste se interrumpa.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón ni metformina. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios in vitro no han mostrado inhibición de ninguno de las isoformas del citocromo P450. No cabe esperar que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueantes de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se dispone de datos no clínicos y clínicos acerca de la exposición a pioglitazona/metformina durante el embarazo o la lactancia.

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Pioglitazona/metformina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no estén usando medidas anticonceptivas. Si una paciente desea quedarse embarazada, debe interrumpirse el tratamiento con pioglitazona/metformina.

## Embarazo

### *Riesgo relacionado con la pioglitazona*

No existen datos suficientes en humanos sobre la utilización de pioglitazona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos, pero han demostrado que se producía fetotoxicidad relacionada con la acción farmacológica (ver sección 5.3).

### *Riesgo relacionado con la metformina*

Los estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos. Los ensayos clínicos con un número limitado de pacientes no han revelado que la metformina produzca malformaciones.

Pioglitazona/metformina no debe utilizarse durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con pioglitazona/metformina.

## Lactancia

Se ha demostrado la excreción tanto de pioglitazona como de metformina en la leche de ratas durante el periodo de lactancia. No se sabe con certeza si la lactancia puede resultar en exposición del niño al medicamento. Por tanto, no se debe utilizar pioglitazona/metformina en mujeres durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

## Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales con pioglitazona no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.

La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada cuando se administró metformina a dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos, basándose en comparaciones del área de superficie corporal.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de pioglitazona/metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado ensayos clínicos con pioglitazona/metformina comprimidos y con la coadministración de pioglitazona y metformina (ver sección 5.1). Al comienzo del tratamiento pueden producirse dolor abdominal, diarrea, pérdida de apetito, náuseas y vómitos; estas reacciones son muy frecuentes pero habitualmente desaparecen espontáneamente en la mayor parte de los casos. La acidosis láctica es una reacción grave que puede producirse en casos muy raros ( $< 1/10.000$ ) (ver sección 4.4.) y otras reacciones como las fracturas óseas, el aumento de peso y el edema pueden aparecer frecuentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos doble ciego y en la experiencia post-comercialización según los términos establecidos por MedRA de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de acuerdo con los siguientes intervalos: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a

< 1/100); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia y después por orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clasificación de órganos.

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Pioglitazona/metformina
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
infecciones del tracto respiratorio superior	frecuente		frecuente
sinusitis	poco frecuente		poco frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
cáncer de vejiga	poco frecuente		poco frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
anemia			frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
hipersensibilidad y reacciones alérgicas <sup>1</sup>	frecuencia no conocida		frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
reducción de la absorción de vitamina B12 <sup>2</sup>		muy rara	muy rara
acidosis láctica		muy rara	muy rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
hipoestesia	frecuente		frecuente
insomnio	poco frecuente		poco frecuente
cefalea			frecuente
alteración del gusto		frecuente	frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
alteraciones de la visión <sup>3</sup>	frecuente		frecuente
edema macular	frecuencia no conocida		frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales<sup>4</sup></b>			
dolor abdominal		muy frecuente	muy frecuente
diarrea		muy frecuente	muy frecuente
flatulencia			poco frecuente
pérdida de apetito		muy frecuente	muy frecuente
nauseas		muy frecuente	muy frecuente
vómitos		muy frecuente	muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
hepatitis <sup>5</sup>		frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
eritema		muy rara	muy rara
prurito		muy rara	muy rara
urticaria		muy rara	muy rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
fracturas óseas <sup>6</sup>	frecuente		frecuente
artralgia			frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
hematuria			frecuente
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
disfunción eréctil			frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
edema <sup>7</sup>			frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
aumento de peso <sup>8</sup>	frecuente		frecuente
aumento de la alanin aminotransferasa <sup>9</sup>	frecuencia no conocida		frecuencia no conocida
alteración de las pruebas de la función hepática <sup>5</sup>		frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

<sup>1</sup>En informes postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con pioglitazona. Estas reacciones incluían anafilaxia, angioedema y urticaria.

<sup>2</sup>El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B<sub>12</sub> con reducción de los niveles séricos. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

<sup>3</sup>Se han notificado trastornos de la visión principalmente al comienzo del tratamiento, que se asocian a cambios en la glucosa sanguínea que causan una alteración transitoria en la turgencia y el índice refractivo de las lentes.

<sup>4</sup>Los trastornos gastrointestinales ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

<sup>5</sup>Notificaciones aisladas: anomalías en las pruebas de la función hepática o hepatitis que remiten al interrumpir la administración de metformina.

<sup>6</sup>Se realizó un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador, con más de 8.100 pacientes en los grupos de tratamiento con pioglitazona y 7.400 en los grupos tratados con el comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en las mujeres que recibieron pioglitazona (2,6 %) respecto al comparador (1,7 %). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,3 %) frente al comparador (1,5 %). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1 %; 1,0 fracturas por 100 pacientes/año) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5 %; 0,5 fracturas por 100 pacientes/año) de las pacientes tratadas con el comparador. El aumento de riesgo observado en mujeres que tomaban pioglitazona en este ensayo es, por consiguiente, de 0,5 fracturas por 100 pacientes/año de uso. No se observó un aumento del porcentaje de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7 %) en

relación con el comparador (2,1 %). Después de la comercialización se han notificado fracturas óseas tanto en mujeres como en hombres (ver sección 4.4).

<sup>7</sup>En ensayos controlados con un comparador activo se notificó edema en el 6,3 % de los pacientes tratados con metformina y pioglitazona, mientras que la adición de una sulfonilurea al tratamiento con metformina dio lugar a edema en el 2,2 % de los pacientes. Los casos de edema notificados fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>8</sup>En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrada en monoterapia fue de 2 – 3 kg durante un periodo superior a un año. En ensayos con la terapia combinada, la adición de pioglitazona a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,5 kg durante un periodo superior a un año.

<sup>9</sup>En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces por encima del límite superior del intervalo normal, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona.

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con pioglitazona fue la misma que con los grupos que recibieron placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en combinación con insulina. En un ensayo con pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, en el que se valoraron variables cardiovasculares, la incidencia de insuficiencia cardiaca grave fue un 1,6 % mayor con pioglitazona que con placebo, cuando se añadió a un tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no se tradujo en un aumento de la mortalidad en este estudio. En este estudio, los pacientes que recibieron pioglitazona e insulina, se observó un mayor porcentaje con insuficiencia cardiaca, en pacientes de edad  $\geq 65$  años en comparación con aquellos menores de 65 años (9,7 % frente a 4,0 %). En los pacientes con insulina sin pioglitazona, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue del 8,2 % en los  $\geq 65$  años en comparación con el 4,0 % en pacientes menores de 65 años. Se ha notificado la aparición de insuficiencia cardiaca tras la comercialización de pioglitazona y se han notificado con más frecuencia cuando se utilizaba pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

## **4.9 Sobredosis**

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado dosis superiores a la máxima dosis recomendada de 45 mg de pioglitazona al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días, pero no se asoció con ningún síntoma.

Una sobredosis masiva de metformina (o si existe riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, que es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, Código

ATC: A10BD05.

Pioglitazona/metformina combina dos principios activos antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: pioglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidinadonas y el hidrocloreto de metformina, perteneciente a la clase de las biguanidas. Las tiazolidinadonas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las biguanidas actúan disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

#### Combinación de pioglitazona y metformina

El tratamiento con comprimidos que contenían una combinación a dosis fija de pioglitazona 15 mg/metformina 850 mg BID (N = 201), pioglitazona 15 mg BID (N = 189), y metformina 850 mg BID (N = 210) fue evaluado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un valor inicial medio de HbA<sub>1c</sub> de 9,5 % en un estudio a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos. Se suspendieron los medicamentos antidiabéticos anteriores, 12 semanas antes de medir los valores iniciales. Después de 24 semanas de tratamiento, la variable principal de cambio medio respecto al valor basal de HbA<sub>1c</sub> fue de -1,83 % en el grupo de combinación frente a - 0,96 % en el grupo de pioglitazona (p < 0,0001) y - 0,99 % en el grupo de metformina (p < 0,0001).

El perfil de seguridad observado en este estudio reflejó las reacciones adversas conocidas observadas para cada principio activo por separado y no sugiere ningún problema nuevo de seguridad.

#### Pioglitazona

Los efectos de la pioglitazona pueden estar mediados por una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (PPAR- $\gamma$ ) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la utilización periférica de glucosa en casos de resistencia a la insulina.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la pioglitazona mejora el control glucémico en ayunas y postprandial. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como en condiciones postprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8,0 % después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida se producía antes que en aquellos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como HbA<sub>1c</sub> < 8,0 %) se mantuvo en un 69 % de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50 % en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se añadían al tratamiento con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de HbA<sub>1c</sub>, fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de HbA<sub>1c</sub>, durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un período de optimización del tratamiento con insulina de tres meses de duración, se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona presentaron una reducción media en HbA<sub>1c</sub> de 0,45 % en comparación con aquellos que continuaron recibiendo sólo insulina y se observó una reducción de la dosis de insulina en el grupo de pacientes tratados con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de las células beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos de dos años de duración han mostrado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos de un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en

el cociente de albúmina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un ensayo de 18 semanas de duración con un número reducido de pacientes diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se produjo un aumento de la masa grasa extraabdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejoría de la sensibilidad a la insulina. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con pequeños aumentos no significativos desde un punto de vista clínico de los niveles de colesterol LDL. En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos de la pioglitazona sobre la glucemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a la glibenclamida.

En el ensayo PROactive, en el que se valoraron variables cardiovasculares, se aleatorizaron 5.238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos antidiabético y cardiovascular preexistentes durante un tiempo de hasta 3,5 años. La población del ensayo tenía una edad media de 62 años; la duración media de la diabetes fue de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el ensayo, los pacientes debían haber cumplido uno o más de los siguientes criterios de inclusión: infarto de miocardio, ictus, intervención cardíaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo y aproximadamente el 20 % había tenido un ictus. Aproximadamente la mitad de la población del ensayo cumplía al menos dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95 %) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de canales de calcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Aunque el ensayo fracasó en cuanto a la variable principal de eficacia, compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, incrementó la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

### Metformina

Metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que disminuye la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de glucosa periféricas
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa

(GLUT - 1 y GLUT - 4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos. El ensayo clínico aleatorizado prospectivo UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes mellitus tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta como tratamiento único, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes año) frente a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes año),  $p = 0,0023$ , y frente a los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes año),  $p = 0,0034$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes año,  $p = 0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad total: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes año frente a sólo dieta 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p = 0,011$ ), y frente a los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p = 0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 18 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p = 0,01$ ).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia: "Competact" en los diferentes grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Pioglitazona/metformina

Los ensayos de bioequivalencia llevados a cabo en voluntarios sanos han demostrado que pioglitazona/metformina es bioequivalente a la administración de pioglitazona y metformina como comprimidos individuales.

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre el área bajo la curva (AUC) y los niveles plasmáticos máximos ( $C_{máx}$ ) de la pioglitazona cuando pioglitazona/metformina se administró a voluntarios sanos. Sin embargo, en el caso de la administración de metformina, con alimentos, los valores medios de AUC y  $C_{máx}$  fueron más bajos (13 % y 28 %, respectivamente). El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{máx}$ ) se retrasó aproximadamente 1,9 h por los alimentos en el caso de la pioglitazona y 0,8 h en el caso de la metformina.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de pioglitazona/metformina.

### Pioglitazona

#### *Absorción*

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la

administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática con dosis de 2 a 60 mg. El estado estacionario se consigue después de cuatro a siete días de administración. La administración de dosis repetidas no produce acumulación del fármaco ni de sus metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la magnitud de la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80 %.

#### *Distribución*

El volumen de distribución estimado en humanos es de 0,25 l/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (> 99 %).

#### *Biotransformación*

La pioglitazona se metaboliza ampliamente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor medida otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad concentración y unión a proteínas. Basándose en esto, la contribución de la eficacia de M-IV es aproximadamente tres veces mayor que la de la pioglitazona, mientras que la eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios in vitro no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de las principales isoenzimas P450 inducibles 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios de interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se ha observado que la coadministración de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

#### *Eliminación*

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55 %) y en menor medida en la orina (45 %). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La media de la semivida de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, y de hasta 16 a 23 horas para el total de sus metabolitos activos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (no unida) permanece inalterada.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

### Metformina

#### *Absorción*

Tras la administración oral de una dosis de metformina, el valor de  $t_{max}$  es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente de 50 - 60 % en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20 - 30 %.

Tras administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan entre las 24 - 48 h y son generalmente menores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos retrasa ligeramente y disminuye la magnitud de la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó que la concentración plasmática máxima fue un 40 % menor, el AUC disminuyó un 25 % y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 min. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

#### *Distribución*

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye en los eritrocitos. El pico de las concentraciones en sangre es menor que en plasma y se alcanzan aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representen un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución medio ( $V_d$ ) osciló entre 63 - 276 l.

#### *Biotransformación*

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### *Eliminación*

El aclaramiento renal de metformina es  $> 400$  ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye de forma proporcional al aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, se prolonga la semivida de eliminación, provocando un incremento de los niveles de metformina en plasma.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con la combinación de los principios activos de pioglitazona/metformina. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con pioglitazona o metformina individualmente.

#### Pioglitazona

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardiaca excéntrica reversible. Además, se observó un aumento de deposiciones e infiltraciones grasas. Estos hallazgos se observaron en todas estas especies, con concentraciones plasmáticas  $\leq 4$  veces la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona no mostró potencial genotóxico en una amplia serie de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. Se observó un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de

pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinonas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos.

### Metformina

Los datos de los estudios no clínicos con metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología, de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Povidona (K30)  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular

Hipromelosa  
Macrogol 8000  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio/aluminio.

Se presenta en envases con 56 comprimidos.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlin  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Marzo 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.