



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

DISPOSICIÓN N°

0380

BUENOS AIRES, 18 ENE 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022789-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GLUDEX PLUS 1/500 - GLUDEX PLUS 2/500 - GLUDEX PLUS 4/500 / ROSIGLITAZONA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1.mg/500mg - 2mg/500mg y 4mg/500mg; aprobada por Certificado N° 51.496.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



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

DISPOSICIÓN Nº **0380**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLUDEX PLUS 1/500 - GLUDEX PLUS 2/500 - GLUDEX PLUS 4/500 / ROSIGLITAZONA - METFORMINA CLORHIDRATO, aprobada por Certificado Nº 51.496 y Disposición Nº 3525/04, propiedad de la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 24, 25 a 47 y 48 a 70.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3525/04 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

DISPOSICIÓN Nº 0380

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.496 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022789-10-6

DISPOSICION Nº

0380

js

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0380**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.496 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLUDEX PLUS 1/500 – GLUDEX PLUS 2/500 – GLUDEX PLUS 4/500 / ROSIGLITAZONA – METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg/500mg – 2mg/500mg y 4mg/500mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3525/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007465-03-7.-

01

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6477/07.-	Prospectos de fs. 2 a 24, 25 a 47 y 48 a 70, corresponde desglosar de fs. 2 a 24.-

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



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

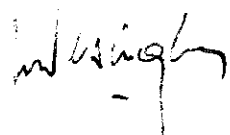
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
51.496 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de **18 ENE 2011** de

Expediente Nº 1-0047-0000-022789-10-6

DISPOSICIÓN Nº

0380

js


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



ORIGINAL

0380



GLUDEX PLUS 1/500 2/500 4/500

ROSIGLITAZONA -METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmulas Cuantitativas:

GLUDEX PLUS 1/ 500:

Cada comprimido recubierto contiene:

ROSIGLITAZONA (Como

ROSIGLITAZONA MALEATO).....1 mg

METFORMINA CLORHIDRATO.....500 mg

Excipientes: Croscarmellosa Sódica 7 mg, Estearato de Magnesio 10 mg, Almidón de Maíz 35 mg, Celulosa Microcristalina 95 mg, Lactosa 62 mg, Povidona 40 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 18 mg, Oxido de Hierro Amarillo 0,15 mg, Opadry Clear(YS-1-7006) 2,5 mg.

GLUDEX PLUS 2/ 500:

Cada comprimido recubierto contiene:

ROSIGLITAZONA (Como

ROSIGLITAZONA MALEATO).....2 mg

METFORMINA CLORHIDRATO.....500 mg

Excipientes: Croscarmellosa Sódica 7 mg, Estearato de Magnesio 10 mg, Almidón de Maíz 35 mg, Celulosa Microcristalina 95 mg, Lactosa 61 mg, Povidona 40 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 18 mg, Oxido de Hierro Amarillo 0,15 mg, Oxido de Hierro Rojo 0,15 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2,5 mg.

GLUDEX PLUS 4/ 500:

Cada comprimido recubierto contiene:

ROSIGLITAZONA (Como

ROSIGLITAZONA MALEATO).....4 mg

METFORMINA CLORHIDRATO.....500 mg

Excipientes: Croscarmellosa Sódica 7 mg, Estearato de Magnesio 10 mg, Almidón de Maíz 35 mg, Celulosa Microcristalina 95 mg, Lactosa 59 mg, Povidona 40 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 18 mg, Oxido de Hierro Rojo 0,15 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2,5 mg.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

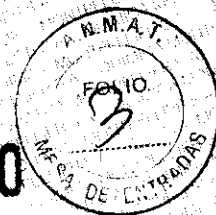
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL



0380

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral. (A10B)

INDICACIONES:

Está indicada en pacientes con diabetes tipo II, en quienes no se logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada la pioglitazona o son intolerantes a ella.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES.

Acción Farmacológica:

GLUDEX PLUS combina dos agentes antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

ROSIGLITAZONA MALEATO es una tiazolidinediona y **METFORMINA CLORHIDRATO** es una biguanida. Las tiazolidinedionas son fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina mejorando la utilización periférica de glucosa mientras que las biguanidas actúan principalmente reduciendo la producción endógena de glucosa por el hígado.

La **ROSIGLITAZONA** es un potente agonista altamente selectivo del receptor gama activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR-g).

Los receptores PPAR-g se localizan específicamente en los tejidos donde actúa la insulina, por ejemplo, en el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético. Después de la activación de los receptores nucleares PPAR-g, éstos son los encargados de regular la transcripción de los genes que responden a la insulina y que participan en el control de producción, transporte y utilización de glucosa. Por otra parte, aquellos genes que responden a los PPAR-g también se encuentran involucrados en el control del metabolismo de ácidos grasos.

El fenómeno de resistencia a la insulina es una característica común que se evidencia en la patogénesis de la diabetes tipo 2.

La **ROSIGLITAZONA** presenta una potente actividad antidiabética demostrada en estudios de farmacología experimental en modelos experimentales de diabetes tipo 2, en animales con hiperglucemia y/o deficiencia en la tolerancia a la glucosa debida a resistencia a la insulina en los tejidos.

En ratones obesos ob/ob, ratones diabéticos db/db y ratas Zucker adiposas fa/fa, la **ROSIGLITAZONA** determinó una disminución en las concentraciones de glucosa en sangre y además, descendió la hiperinsulinemia. La administración de **ROSIGLITAZONA** previene la aparición de diabetes manifiesta, tanto en modelos de ratón db/db como rata Zucker diabética fa/fa.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

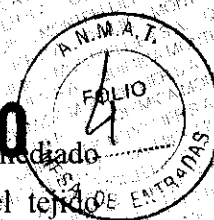
 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL

0380



El efecto antidiabético de la **ROSIGLITAZONA** en modelos experimentales estaría mediado por un incremento en la sensibilidad a la acción de la insulina tanto a nivel del tejido muscular, adiposo como hepático.

Se registró un aumento de la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 regulado por insulina en el tejido adiposo. En los modelos animales de diabetes tipo 2 no se registró hipoglucemia ni alteraciones en la tolerancia a la glucosa.

La **METFORMINA CLORHIDRATO** es un fármaco antidiabético que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo tanto la glucosa plasmática basal como postprandial. La **METFORMINA** reduce la producción hepática de glucosa, disminuye su absorción intestinal e incrementa su utilización. A diferencia de las sulfonilureas la **METFORMINA** no ocasiona hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (salvo en circunstancias especiales) y no produce hiperinsulinemia. Durante el tratamiento con **METFORMINA** la secreción de insulina no es modificada, pero puede reducir los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina.

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad: En un estudio de bioequivalencia y proporcionalidad de dosis llevado a cabo con la asociación **ROSIGLITAZONA MALEATO 4 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**, tanto la **ROSIGLITAZONA** como la **METFORMINA** fueron bioequivalentes al ser administradas en ayunas.

En este estudio, se demostró la proporcionalidad de dosis de **ROSIGLITAZONA** en las formulaciones combinadas 1 mg/500 mg y 4 mg/500 mg.

La administración de **GLUDEX PLUS 4 mg/500 mg** con los alimentos no determinó cambios en la exposición global (AUC) de **ROSIGLITAZONA** ni de **METFORMINA**. Sin embargo, se registraron reducciones en la C_{max} de ambos componentes (22% para **ROSIGLITAZONA** y 15% para **METFORMINA**, respectivamente) y un retraso en el T_{max} de ambos componentes (1,5 horas para **ROSIGLITAZONA** y 0,5 horas para **METFORMINA**, respectivamente).

Estos cambios difícilmente tengan significación clínica. Cuando se administraron con los alimentos, los parámetros farmacocinéticos tanto del componente **ROSIGLITAZONA** como del componente **METFORMINA** de la asociación **GLUDEX PLUS** resultaron similares a los de los dos fármacos administrados concomitantemente pero en comprimidos separados con alimentos.

ROSIGLITAZONA MALEATO: La biodisponibilidad absoluta de **ROSIGLITAZONA** es del 99%. Las concentraciones plasmáticas pico se registraron aproximadamente 1 hora después de la administración. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) de **ROSIGLITAZONA** incrementó en forma dosis dependiente dentro del

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO

Director Técnico

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARRA

APODERADO

rango de las dosis terapéuticas. La vida media de eliminación del fármaco fue independiente de la dosis administrada y se ubicó entre 3 y 4 horas.

METFORMINA CLORHIDRATO: La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de **METFORMINA CLORHIDRATO** de 500 mg administrado en ayunas es de aproximadamente un 50-60%. Estudios realizados con dosis orales únicas de 500 mg, 1500 mg y 850 mg a 2550 mg de **METFORMINA CLORHIDRATO** evidenciaron una falta de proporcionalidad al incrementar las dosis, atribuible más a una reducción de la absorción que a una alteración en la eliminación.

Distribución:

ROSIGLITAZONA MALEATO: La **ROSIGLITAZONA** tiene un volumen oral medio de distribución de aproximadamente 17,6 litros y su unión a las proteínas plasmáticas es del 99%.

METFORMINA CLORHIDRATO: El volumen aparente de distribución de la **METFORMINA** después de la administración de dosis orales únicas de 850 mg de **METFORMINA CLORHIDRATO** promedió 654 ± 358 litros. La **METFORMINA** se une en forma despreciable a las proteínas plasmáticas. Cuando se administra **METFORMINA** en dosis y esquemas usuales, las concentraciones plasmáticas estables de **METFORMINA** se alcanzan dentro de 24-48 horas y generalmente son $< 1 \mu\text{g/ml}$. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de **METFORMINA** no excedieron los 5 $\mu\text{g/ml}$, aún en dosis máximas.

Metabolismo y Excreción:

ROSIGLITAZONA MALEATO: La **ROSIGLITAZONA** es extensamente metabolizada y no se excreta la droga en forma inmodificada en la orina. Las principales vías metabólicas son N-demetilación e hidroxilación, seguidas por conjugación con sulfato y ácido glucurónico.

Los metabolitos circulantes son considerablemente menos potentes que la droga madre y, por lo tanto, no se puede esperar que presenten efectos farmacológicos. Los datos *in vitro* demostraron que **ROSIGLITAZONA** se metaboliza principalmente a través del Citocromo P450(CYP) isoenzima 2C8, contribuyendo la CYP2C9 como vía menor. Después de la administración oral o intravenosa de **ROSIGLITAZONA MALEATO** marcada con C14, aproximadamente el 64% y el 23% de la dosis fue eliminada en la orina y en las heces, respectivamente. La vida media plasmática del material relacionado con el [C14] se ubicó en un rango de 103 a 158 horas.

METFORMINA CLORHIDRATO: Los estudios con dosis únicas intravenosas en sujetos normales demostraron que la **METFORMINA** se excreta en forma inmodificada en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se identificaron metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, indicando que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la

ORIGINAL



METFORMINA. Después de la administración oral, aproximadamente el 60% de la dosis absorbida se eliminó por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación fue aproximadamente de 17,6 horas, indicando que la masa eritrocitaria podría ser un compartimiento de distribución.

Subgrupos Poblacionales:

Pacientes con deterioro de la función renal: En sujetos con función renal disminuida (de acuerdo con el clearance de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de **METFORMINA** se prolonga y la depuración renal disminuye en proporción al descenso del clearance de creatinina. Como la **METFORMINA** está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal, la administración de **GLUDEX PLUS** también está contraindicada en estos pacientes.

Pacientes con deterioro de la función hepática: El clearance de **ROSIGLITAZONA** no unida fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa en comparación con sujetos sanos.

La vida media de eliminación de **ROSIGLITAZONA** fue aproximadamente 2 horas más prolongada en pacientes con disfunción hepática, en comparación con sujetos sanos.

El tratamiento con **GLUDEX PLUS** no debe ser iniciado en pacientes que tienen evidencias de enfermedad hepática activa o incremento en los niveles de transaminasas séricas ($ALT > 2,5$ veces por encima del límite superior normal) en la línea de base.

No se realizaron estudios farmacocinéticos con **METFORMINA** en sujetos con insuficiencia hepática.

Población Geriátrica: Los resultados de los análisis farmacocinéticos en este grupo no indicaron que la edad sea un factor que altere en forma significativa la farmacocinética de **ROSIGLITAZONA**.

No obstante, algunos datos obtenidos en estudios farmacocinéticos con **METFORMINA CLORHIDRATO** indican que el clearance plasmático total de **METFORMINA** se encuentra disminuido en pacientes de edad avanzada, y que la C_{max} se encuentra incrementada en comparación con sujetos jóvenes sanos.

A partir de estos datos, los cambios en la farmacocinética de la **METFORMINA** relacionados con la edad se deberían principalmente a las variaciones en la función renal. El tratamiento con **METFORMINA** y en consecuencia el tratamiento con **GLUDEX PLUS** no deberían iniciarse en pacientes mayores de 80 años, salvo que se demuestre que el clearance de creatinina no indique reducción de la función renal.

Sexo: Los resultados de los análisis farmacocinéticos demostraron que el clearance oral medio de **ROSIGLITAZONA** en pacientes del sexo femenino fue aproximadamente un 6% más bajo en comparación con pacientes del sexo masculino que tenían el mismo peso corporal.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



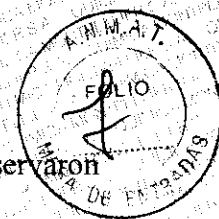
Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL

0380



En los estudios con la asociación **ROSIGLITAZONA/METFORMINA** no se observaron diferencias de eficacia en la respuesta vinculadas con el sexo.

Los parámetros farmacocinéticos con **METFORMINA** entre sujetos normales y pacientes con diabetes tipo 2 no difirieron significativamente en relación al sexo.

De modo similar, en estudios clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto de **METFORMINA** fue comparable en varones y mujeres.

Raza: Los resultados de un análisis farmacocinético incluyendo sujetos blancos, negros, y de otras razas no evidenciaron efectos de la raza sobre los parámetros farmacocinéticos de **ROSIGLITAZONA**.

No se han realizado estudios sobre la farmacocinética de la **METFORMINA** en relación con la raza.

En estudios clínicos controlados con **METFORMINA CLORHIDRATO** en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto terapéutico fue comparable en pacientes blancos, negros e hispanos.

Población Pediátrica: No se realizaron estudios farmacocinéticos con **ROSIGLITAZONA** ni con **METFORMINA** en esta población.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según el criterio médico al cuadro clínico del paciente.

La elección de la dosis de **GLUDEX PLUS** debe basarse en las dosis usuales de **ROSIGLITAZONA** y/o **METFORMINA**.

Las siguientes recomendaciones acerca del uso de **GLUDEX PLUS** en pacientes inadecuadamente controlados con **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA** como monoterapia se basan en la experiencia clínica con el tratamiento combinado de **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA**.

La posología del tratamiento antidiabético con **GLUDEX PLUS** deberá ser individualizada considerando la eficacia y tolerancia mientras no se exceda la dosis diaria máxima remendada de 8 mg/2000 mg.

GLUDEX PLUS debe administrarse en dosis fraccionadas con las comidas, incrementando gradualmente la posología. De esta manera se reducen los efectos colaterales gastrointestinales (relacionados principalmente con la **METFORMINA**) y se puede determinar la dosis mínima efectiva para cada paciente en forma individual.

Debe esperarse el tiempo suficiente para obtener una respuesta terapéutica adecuada. Para determinar la respuesta al tratamiento con **GLUDEX PLUS** debe determinarse la glucosa plasmática en ayunas.

Después de incrementar la posología de **METFORMINA** es recomendable titular la dosis si el paciente no alcanza un control adecuado después de 1-2 semanas. Después de un incremento en la posología de **ROSIGLITAZONA** es recomendable titular la dosis si el paciente no logra un control adecuado después de 8-12 semanas.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

Recomendaciones posológicas:

Para pacientes inadecuadamente controlados con **METFORMINA** como monoterapia: la dosis inicial usual de **GLUDEX PLUS** es 4 mg de **ROSIGLITAZONA** (dosis diaria total) más la dosis de **METFORMINA** que está recibiendo el paciente (ver Tabla 1).

Para pacientes inadecuadamente controlados con **ROSIGLITAZONA** como monoterapia: la dosis inicial usual de **GLUDEX PLUS** es 1000 mg de **METFORMINA** (dosis diaria total) más la dosis de **ROSIGLITAZONA** que está recibiendo el paciente (ver Tabla 1).

Tabla 1. Dosis inicial de GLUDEX PLUS

ANTES DEL TRATAMIENTO	DOSIS INICIAL USUAL DE GLUDEX PLUS	
Dosis diaria total	Concentraciones del comprimido	Número de comprimidos
METFORMINA*		
1000 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido 2 veces por día
2000 mg/día	1 mg/500 mg	2 comprimidos 2 veces por día
ROSIGLITAZONA		
4mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido 2 veces por día
8 mg/día	4 mg/500 mg	1 comprimido 2 veces por día

*En los pacientes tratados con dosis de **METFORMINA** entre 1000 y 2000 mg/día, la iniciación del tratamiento con **GLUDEX PLUS** requiere la individualización del tratamiento. Cuando debe cambiarse el tratamiento combinado con comprimidos de **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA**: la dosis inicial usual de **GLUDEX PLUS** es equivalente a la dosis de los fármacos que el paciente estaba recibiendo.

Cuando se requiere un control adicional de la glucemia: la dosis diaria de **GLUDEX PLUS** puede ser aumentada utilizando incrementos de 4 mg de **ROSIGLITAZONA** y/o 500 mg de **METFORMINA**, hasta alcanzar la dosis máxima diaria total recomendada de 8 mg/2000 mg (4 comprimidos de **GLUDEX PLUS** 2 mg/500 mg/día repartidos en 2 tomas).

No se han realizado estudios específicos para evaluar la seguridad y eficacia del nuevo tratamiento en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglucemiantes que pasaron a ser tratados con **GLUDEX PLUS**. Cualquier cambio en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 debe ser cauteloso y se recomienda controlar adecuadamente los cambios en el control de la glucemia.

Poblaciones específicas:

No se recomienda el uso de **GLUDEX PLUS** durante el embarazo ni en pacientes pediátricos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO

Director Técnico



Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL FARDO

APODERADO



En pacientes de edad avanzada la dosis inicial y de mantenimiento de **GLUDEX PLUS** debe ser conservadora considerando que en esta población es frecuente que la función renal se encuentre disminuida. Los ajustes posológicos deberán ser efectuados de acuerdo con la función renal. Generalmente, en pacientes debilitados y malnutridos no se recomienda administrar dosis máximas de **GLUDEX PLUS**. Es necesario el monitoreo de la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada con **METFORMINA**, particularmente en pacientes de edad avanzada.

El tratamiento con **GLUDEX PLUS** no debe ser iniciado en pacientes con evidencias clínicas de enfermedad hepática activa ni en pacientes con incrementos en los niveles séricos de transaminasas (ALT >2,5 por encima del límite superior normal al iniciar el tratamiento). Es recomendable controlar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS** y luego en forma periódica.

CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad renal o disfunción renal (por ej., niveles séricos de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (varones), $\geq 1,4$ mg/dl (mujeres) o clearance de creatinina anormal) que pueden estar relacionados con situaciones clínicas como shock, infarto agudo de miocardio, o sepsis.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV).
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los componentes de la formulación.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética deberá ser tratada con insulina.

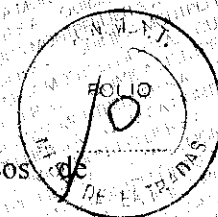
GLUDEX PLUS deberá ser temporalmente discontinuado en pacientes que deben ser sometidos a estudios radiológicos que requieran la administración de medios de contraste iodados, ya que estos productos pueden producir alteraciones agudas en la función renal.

ADVERTENCIAS

METFORMINA CLORHIDRATO

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede ocurrir por acumulación de **METFORMINA** durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS**, cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con ciertas condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y cuando existe hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia.

La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, disturbios electrolíticos con incremento del anión gap, e incremento de la relación lactato/piruvato. Cuando la **METFORMINA** está implicada como



causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de **METFORMINA** $>5 \mu\text{g/ml}$.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes tratados con **METFORMINA CLORHIDRATO** es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1.000 pacientes-año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1.000 pacientes-año). Los casos reportados ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, afectación renal intrínseca e hipoperfusión renal, en asociación con situaciones médico-quirúrgicas y tratamientos farmacológicos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo incrementado de sufrir acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica, en consecuencia, puede ser significativamente reducido mediante un monitoreo regular de la función renal en pacientes tratados con **GLUDEX PLUS** y utilizando la mínima dosis efectiva del producto.

En pacientes de edad avanzada deberá ser cuidadosamente monitoreada la función renal. No se recomienda iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS** en pacientes de ≥ 80 años salvo que las determinaciones del clearance de creatinina demuestren que la función renal no se encuentra reducida, ya estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, **GLUDEX PLUS** deberá ser discontinuado en situaciones clínicas que se asocien con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Considerando que la función hepática puede limitar significativamente la depuración de lactato, se recomienda evitar el uso de **GLUDEX PLUS** en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Se recomienda evitar la ingesta de alcohol, ya que el alcohol potencia los efectos de la **METFORMINA** sobre el metabolismo del lactato. Además, **GLUDEX PLUS** deberá ser discontinuado temporariamente antes de la administración intravascular de medios de contraste durante estudios radiológicos y procedimientos quirúrgicos.

El comienzo de la acidosis láctica puede vincularse con síntomas no específicos como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y molestia abdominal no específica. Puede asociarse con hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes en casos de acidosis más marcadas.

El paciente y su médico deben estar atentos ante la posible importancia de dichos síntomas y el paciente deberá ser advertido acerca de la importancia de notificar al médico inmediatamente en caso de la aparición de los mismos. En estas circunstancias, **GLUDEX PLUS** debe suspenderse hasta que la situación se aclare. Puede resultar de utilidad la determinación de electrolitos séricos, glucemia y, si están indicados, pH sanguíneo, niveles de lactato e incluso niveles de **METFORMINA** en sangre. Una vez que el paciente se encuentra estabilizado en un nivel posológico con la asociación **GLUDEX PLUS**, los síntomas

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

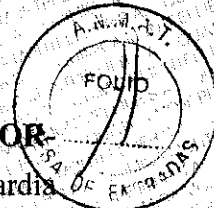
 **Montpellier**

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL

0380



gastrointestinales, que pueden ser comunes durante el inicio de la terapia con **METFORMINA**, tienen pocas probabilidades de estar relacionados con la droga. La ocurrencia tardía de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o vincularse con otra enfermedad grave.

Las determinaciones de niveles plasmáticos de lactato venoso en ayunas sobre el límite superior normal, pero menores a 5 mmol/l en pacientes que reciben **GLUDEX PLUS** no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden explicarse por otros mecanismos, como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en la manipulación de las muestras.

Se debería sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un centro hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está recibiendo **GLUDEX PLUS**, la droga deberá discontinuarse inmediatamente e instituirse rápidamente medidas generales de soporte. Dado que la **METFORMINA** es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la **METFORMINA** acumulada. Dicho manejo frecuentemente logra la reversión inmediata de los síntomas y la recuperación del paciente.

ROSIGLITAZONA MALEATO

La **ROSIGLITAZONA** no debe administrarse en pacientes con diabetes del tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que es activo en presencia de insulina. Los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** en combinación con insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden estar en riesgo de hipoglucemia y puede ser necesaria una reducción en la dosis del agente concomitante.

Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidinedionas: las tiazolidinedionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

Los pacientes a quienes se les administra Rosiglitazona requieren un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema), luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

El medicamento puede provocar la expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por la precarga. Se han reportado eventos adversos potencialmente relacionados con la expansión de volumen (ejemplo: insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar). Las tiazolidinadionas pueden causar retención de líquidos lo cual puede exacerbar la insuficiencia

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

 **Montpellier**

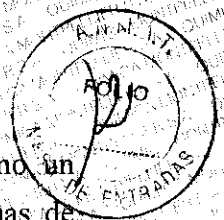
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
Director Técnico

DR. MIGUEL ÁNGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL

0380



cardíaca congestiva. Muy raramente la retención de líquidos puede presentarse como un aumento rápido y excesivo de peso. Debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes que estén en riesgo de presentar esta entidad patológica (particularmente aquellos que estén bajo tratamiento con insulina).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca severa, clase 3 y 4 según la Sociedad de Cardiología de Nueva York (NYHA) no deberían utilizarlo, a menos que los posibles beneficios lo justifiquen.

Los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca (en especial, los que reciben insulina) deberán ser controlados para detectar posibles signos y síntomas de tal afección.

Al igual que otras tiazolidinadionas, la **ROSIGLITAZONA** puede inducir el reinicio de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, existiendo la posibilidad de que queden embarazadas si no se utiliza un medio anticonceptivo adecuado. Aunque en estudios preclínicos se ha observado un desequilibrio hormonal, la significancia clínica de estos hallazgos no es conocida. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con la medicación.

El edema de mácula ha sido reportado en algunos pacientes diabéticos que tomaban **ROSIGLITAZONA** u otra tiazolidinadiona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, que fue diagnosticada durante el examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes tenían edema periférico cuando el edema macular fue diagnosticado. Algunos pacientes tuvieron mejoría del edema macular después de la discontinuación de la tiazolidinadionas. Es importante entonces, que los pacientes diabéticos tengan exámenes oftalmológicos periódicos.

Una revisión de los datos de seguridad del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) indican un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con **ROSIGLITAZONA** en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclamida.

El incremento en el número de fracturas asociado al tratamiento con **ROSIGLITAZONA** solo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres respecto a placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superior e inferior.

Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos antidiabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de los todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

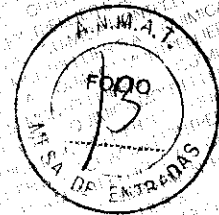
 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL

0380



PRECAUCIONES

METFORMINA CLORHIDRATO

Monitoreo de la función renal: la **METFORMINA** se excreta principalmente por vía renal y el riesgo de acumulación y de acidosis láctica se incrementa en pacientes con disfunción renal. Los pacientes con clearance de creatinina superior al normal para su edad no deben recibir **GLUDEX PLUS**.

En pacientes ancianos tratados con **GLUDEX PLUS** debe establecerse la dosis mínima requerida para un adecuado control de la glucemia, ya que estos pacientes generalmente tienen una función renal disminuida. Particularmente en aquellos pacientes mayores de 80 años debe controlarse función renal en forma regular y generalmente **GLUDEX PLUS** no debe ser administrado en dosis máximas.

Antes del inicio del tratamiento con **GLUDEX PLUS** debe ser estudiada la función renal y luego, una vez por año como mínimo. Cuando se detecta una alteración en la función renal antes de iniciar el tratamiento, los controles deberán ser más frecuentes y **GLUDEX PLUS** debe ser discontinuado si empeora dicha disfunción.

Uso concomitante de otra medicación que pueda alterar la función renal o la disponibilidad de METFORMINA: las drogas catiónicas que son eliminadas por secreción tubular renal deben ser utilizadas con cautela.

Estudios radiológicos que requieren la administración intravascular de material iodado de contraste: el uso de contraste iodado pueden producir alteraciones agudas de la función renal y se han reportado casos de acidosis láctica en pacientes medicados con **METFORMINA**. En estas situaciones debe discontinuarse temporariamente el tratamiento con **GLUDEX PLUS** y reiniciarlo cuando se reestablezca la función renal.

Hipoxia: diferentes condiciones vinculadas con hipoxemia (como colapso cardiovascular, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, etc.) se han asociado con acidosis láctica y azoemia pre-renal. Cuando alguno de estos eventos ocurre en pacientes que están siendo tratados con **GLUDEX PLUS**, el tratamiento debe ser suspendido.

Procedimientos quirúrgicos: **GLUDEX PLUS** debe ser suspendido transitoriamente cuando el paciente debe ser sometido a algún procedimiento quirúrgico (excepto en el caso de procedimientos menores que no requieren restricciones en la ingesta de alimentos o líquidos) y no debe ser reiniciado hasta que el paciente pueda nuevamente ingerir alimentos por boca y se reevalúe su función renal.

Ingesta de alcohol: se sabe que el alcohol potencia el efecto de la **METFORMINA** sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los riesgos de ingerir cantidades excesivas de alcohol, en forma aguda o crónica, mientras estén en tratamiento con **GLUDEX PLUS**. Por su efecto sobre la capacidad gluconeogénica del hígado, el alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

Alteraciones de la función hepática: dado que algunas alteraciones de la función hepática han sido asociadas con casos de acidosis láctica, **GLUDEX PLUS** no debe ser utilizado en pacientes que demuestren evidencias clínicas o datos de laboratorio indicativos de afectación hepática.

Niveles sanguíneos de Vitamina B12: durante el tratamiento se ha observado en aproximadamente el 7% de los pacientes una disminución de los niveles de Vitamina B12 sin manifestaciones clínicas. Se sugiere realizar controles anuales de los parámetros hematológicos.

Cambios clínicos en pacientes previamente controlados con diabetes tipo 2: si un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlado con **METFORMINA** desarrolla alteraciones en las pruebas de laboratorio o alguna enfermedad clínica (aunque sea una enfermedad leve y no definida) debe ser inmediatamente evaluado para descartar cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir la determinación de electrolitos séricos, glucemia, pH, lactato, piruvato y niveles de **METFORMINA**. Si se evidencia acidosis debe interrumpirse el tratamiento con **GLUDEX PLUS** y efectuar las correcciones pertinentes.

Hipoglucemia: los episodios de hipoglucemia en pacientes tratados con **METFORMINA CLORHIDRATO** pueden no presentarse bajo las condiciones usuales de uso, pero sí pueden registrarse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando un ejercicio extenuante no es compensado por suplementación calórica, o durante el uso concomitante de otros agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas o insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, aquellos con insuficiencia adrenal o hipofisaria o intoxicación alcohólica, son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada, y en pacientes tratados con fármacos bloqueantes beta adrenérgicos.

Pérdida del control de la glucemia: cuando un paciente estabilizado con un esquema antidiabético atraviesa situaciones de estrés como cuadros febriles, traumas, infecciones o intervenciones quirúrgicas puede ocurrir una pérdida temporal de la glucemia. En estas situaciones puede ser necesario suspender **GLUDEX PLUS** y administrar transitoriamente insulina. Una vez superado el episodio agudo deberá reinstituirse el tratamiento con **GLUDEX PLUS**.

ROSIGLITAZONA MALEATO

Por su mecanismo de acción, **ROSIGLITAZONA** es activa solo en presencia de insulina. Por lo tanto, **GLUDEX PLUS** no debe ser administrado en pacientes con diabetes tipo 1.

Edema: **GLUDEX PLUS** deberá ser administrado con precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos que recibieron **ROSIGLITAZONA** 8 mg/día durante 8 semanas, se observó un incremento significativo del volumen plasmático medio en comparación con placebo. Como otras tiazolidinedionas, **ROSIGLITAZONA**

0380
puede ocasionar retención de fluidos y exacerbar o inducir insuficiencia cardíaca congestiva, por lo tanto **GLUDEX PLUS** debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Aumento de peso: se ha registrado aumento de peso relacionado con la dosis en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. El mecanismo del aumento de peso es poco claro pero probablemente se relacione con retención de fluido y acumulación de grasa.

Hematológicas: en los estudios clínicos controlados se registraron reducciones en los niveles de hemoglobina y en el hematocrito. Estos cambios se observaron principalmente durante los tres primeros meses después de iniciar el tratamiento con **ROSIGLITAZONA** o después de incrementar las dosis del fármaco. El recuento de glóbulos blancos también experimentó leves reducciones durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA**.

Estas variaciones hematológicas podrían estar relacionados con el aumento del volumen plasmático inducido por **ROSIGLITAZONA** y estar relacionadas con la dosis.

Ovulación: el tratamiento con **ROSIGLITAZONA**, al igual que otras tiazolidinedionas, puede inducir ovulación en mujeres premenopáusicas que ya no tienen ovulación. Por este motivo, existe riesgo de embarazo durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS** y se recomienda adoptar un método de contracepción adecuado.

En caso de registrarse disfunciones menstruales no esperadas, deberán evaluarse los beneficios de continuar con el tratamiento con **GLUDEX PLUS**.

Efectos Hepáticos: en raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular en las experiencias post-comercialización. Se recomienda, por lo tanto, que en los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** se controlen las enzimas hepáticas. En todos los pacientes se deben determinar los niveles de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con **ROSIGLITAZONA**, y no debe iniciarse la administración del fármaco en aquellos pacientes con niveles basales elevados ($ALT > 2,5$ veces por encima del límite superior normal) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Tras iniciar el tratamiento con **ROSIGLITAZONA**, se recomienda que las enzimas hepáticas se controlen cada dos meses durante los primeros doce meses y luego, periódicamente. Si se registran incrementos de los niveles de ALT, 3 veces por encima del límite superior normal durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA**, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen 3 veces por encima del límite superior normal, el tratamiento debe ser interrumpido. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben controlar las enzimas hepáticas. En esta situación, la decisión de continuar el tratamiento con **ROSIGLITAZONA** debe basarse en el criterio clínico hasta que se cuenten con los resultados de laboratorio. En caso de ictericia, debe interrumpirse el tratamiento.

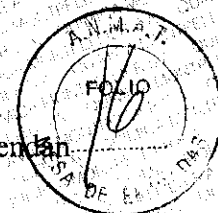
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO



Mientras se esperan los resultados de los estudios post-comercialización, se recomiendan controles periódicos de las enzimas hepáticas.

Importante: Las enzimas hepáticas deben controlarse siempre antes de iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS** en todos los pacientes. El tratamiento no debe iniciarse si existen incrementos basales de las enzimas hepáticas ($ALT > 2,5$ veces por encima del límite superior normal). Después de iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS**, se recomienda el control de las enzimas hepáticas cada 3 meses durante los primeros 12 meses y luego periódicamente.

Durante el tratamiento debe controlarse la glucemia en ayunas en forma periódica y realizar determinaciones de HbA1c para evaluar la respuesta al tratamiento.

El monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina/hematocrito y recuento de glóbulos blancos) y de la función renal (creatinina sérica) debe realizarse al menos anualmente. Raramente se ha observado anemia megaloblástica con **METFORMINA**, pero si existen sospechas, deberá excluirse la deficiencia de vitamina B12.

Información para los pacientes: los pacientes deben ser informados acerca de los riesgos potenciales y las ventajas del tratamiento con **GLUDEX PLUS** y sobre los tratamientos alternativos. Además, deben conocer la importancia de cumplir con la dieta, bajar de peso y realizar ejercicios, ya que de esta forma se mejora la sensibilidad a la insulina. Debe enfatizarse la importancia de los controles regulares de la glucemia, de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), de la función renal y de los parámetros hematológicos. Los pacientes deben ser informados que el tratamiento con **GLUDEX PLUS** puede demorar 1-2 semanas para comenzar a ser efectivo, y hasta 2-3 meses para alcanzar una efectividad completa sobre el control glucémico.

Los riesgos de acidosis láctica, sus síntomas, y las condiciones que predisponen a su desarrollo deben ser explicados a los pacientes, y estos deben estar alertas para discontinuar el tratamiento con **GLUDEX PLUS** e informar al médico en caso de presentar síntomas vinculados con la instalación de esta complicación, como hiperventilación inexplicada, mialgias, malestar general, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Una vez que un paciente se encuentra estabilizado en un nivel de dosis con **GLUDEX PLUS**, los síntomas gastrointestinales, comunes durante el inicio de tratamiento con **METFORMINA**, raramente puedan ser vinculados con el fármaco. La observación tardía de síntomas gastrointestinales puede deberse a la instalación de acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Debe informarse a los pacientes acerca de los peligros asociados con la ingesta excesiva de alcohol, en forma aguda o crónica, durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS**.

Además, los pacientes deberán ser informados sobre la necesidad de efectuar extracciones de sangre para controlar el funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento, cada 2 meses durante los primeros 12 meses, y luego periódicamente.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL GARCIA
Aprobado



Ante la aparición de náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, fatiga, u orina oscura los pacientes deben informar estos síntomas al médico.

Los pacientes con aumento inusualmente rápido de peso o edema, dificultad respiratoria u otras manifestaciones vinculadas con insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS** también deben mantener informado al médico sobre estos cambios.

El tratamiento con **GLUDEX PLUS** puede inducir la ovulación en mujeres premenopáusicas que ya no ovulan, y ante el riesgo de un embarazo deben implementarse métodos anticonceptivos adecuados.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

ROSIGLITAZONA MALEATO:

Drogas metabolizadas por el Citocromo P450: los estudios realizados *in vitro* sugieren que **ROSIGLITAZONA** no inhibe las principales enzimas P450 en concentraciones clínicamente significativas. Los datos obtenidos *in vitro* han demostrado que **ROSIGLITAZONA** se metaboliza principalmente a través de la CYP2C8, y en menor grado a través de la 2C9.

La administración de **ROSIGLITAZONA** (4 mg dos veces por día) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina ni de los contraceptivos orales (etinilestradiol y noretinidona), que son metabolizados predominantemente a través de la CYP3A4.

METFORMINA CLORHIDRATO:

Furosemida: la administración de furosemida incrementa la concentración plasmática de **METFORMINA** y la Cmax en sangre en un 22% y el AUC en un 15%, sin ocasionar cambios significativos en el clearance renal de **METFORMINA**. Cuando se administra con **METFORMINA**, la Cmax y el AUC de furosemida fueron un 31% y 12% más bajas, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal experimentó una reducción del 32%, sin afectarse en forma significativa el clearance renal de furosemida. No se dispone de información sobre la interacción de **METFORMINA** y furosemida cuando se coadministran en forma crónica.

Nifedipina: un estudio de interacción con dosis únicas de **METFORMINA**-nifedipina en voluntarios sanos demostró que la coadministración de nifedipina incrementa la Cmax y el AUC de **METFORMINA** en plasma en un 20% y 9%, respectivamente, e incrementa la cantidad excretada en orina. El Tmax y la vida media no fueron afectados. La nifedipina parece incrementar la absorción de **METFORMINA**, mientras que la **METFORMINA** presenta mínimos efectos sobre la nifedipina.

Drogas catiónicas: las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima, y vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal, teóricamente podrían interactuar con **METFORMINA** por competición por el sistema de transporte tubular renal.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

 **Montpellier**

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL BANDO
APODERADO

En los estudios de interacción entre **METFORMINA** y cimetidina oral, se registró un aumento del 60% en la concentración plasmática pico de **METFORMINA** y un incremento del 40% en el AUC en plasma y en sangre. No se observaron cambios en la vida media de eliminación en el estudio con dosis única. **METFORMINA** no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones son fundamentalmente teóricas (excepto para la cimetidina), deberá ser cauteloso el monitoreo y el ajuste de dosis de **GLUDEX PLUS** cuando se indiquen concomitantemente estos fármacos.

Otras: ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden alterar el control de la glucemia. Entre estas drogas se incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, drogas bloqueantes de los canales del calcio e isoniazida. Cuando se administren estas drogas a los pacientes tratados con **GLUDEX PLUS** se recomienda controlar estrictamente la glucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de la **METFORMINA** y del propranolol y de la **METFORMINA** y del ibuprofeno no fueron afectados cuando estos fármacos se administraron concomitantemente en estudios de interacción con dosis únicas.

METFORMINA presenta una unión prácticamente ínfima a las proteínas plasmáticas y por lo tanto, es poco probable que tenga interacciones con fármacos que presentan una unión extensa a las proteínas como los salicilatos, sulfonamidas y cloranfenicol.

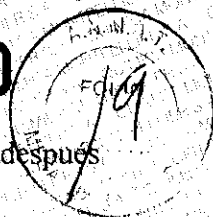
EMBARAZO Y LACTANCIA

Considerando que el aumento de la glucemia durante el embarazo puede asociarse con una incidencia incrementada de malformaciones congénitas así como también con una mayor morbilidad y mortalidad, la mayoría de los expertos recomiendan el uso de insulina como monoterapia durante el embarazo para mantener la glucemia lo más cerca de los niveles normales que sea posible. **GLUDEX PLUS** no debe ser utilizado durante el embarazo salvo que los beneficios esperados justifiquen los potenciales riesgos para el feto.

No existen estudios con **GLUDEX PLUS** en animales ni en mujeres embarazadas. Los siguientes datos fueron obtenidos en base a los estudios realizados con **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA** en forma individual.

ROSIGLITAZONA: no hubo efecto sobre la implantación ni sobre el embrión durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA** en etapas tempranas del embarazo en ratas, pero el tratamiento durante la gestación media tardía estuvo asociado con muerte fetal y retardo del crecimiento, tanto en ratas como en conejos. No se observó teratogenicidad con dosis de hasta 3 mg/kg en ratas y de 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente).

ROSIGLITAZONA provocó patología placentaria en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento de ratas durante la gestación hasta la lactancia redujo el tamaño de las crías, la viabilidad



neonatal y el crecimiento postnatal con retardo del crecimiento, de carácter reversible después de la pubertad. Para los efectos sobre la placenta, el embrión/feto y la descendencia, las dosis sin efectos fueron 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estos niveles sin efecto son aproximadamente equivalentes a 4 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada.

METFORMINA CLORHIDRATO: METFORMINA CLORHIDRATO no fue teratogénica en ratas ni en conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esta dosis representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima humana recomendada de 2000 mg, de acuerdo con la superficie corporal en ratas y conejos, respectivamente.

Mujeres en etapa de lactancia: se detectó material relacionado con ROSIGLITAZONA y con METFORMINA en la leche de ratas en período de lactancia. No se sabe si GLUDEX PLUS se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, GLUDEX PLUS no debe administrarse a mujeres que estén en período de lactancia.

CARCINOGENESIS. MUTAGENESIS. ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

No se realizaron estudios en animales con la asociación ROSIGLITAZONA/METFORMINA, por lo tanto los datos que se presentan a continuación corresponden a los estudios realizados con los fármacos en forma independiente.

ROSIGLITAZONA MALEATO

Carcinogénesis: se llevó a cabo una investigación de carcinogénesis durante dos años en ratones Charles River CD-1 administrando dosis de 0,4, 1,5 y 6 mg/kg/día de ROSIGLITAZONA en la dieta (la dosis superior es equivalente a aproximadamente 12 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada).

La ROSIGLITAZONA no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones a dosis $\geq 1,5$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En ratas, hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos del tejido adiposo (lipomas) a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideran debidos a la sobre-estimulación farmacológica continua del tejido adiposo.

Mutagénesis: la ROSIGLITAZONA no fue mutagénica o clastogénica en ensayos con bacterias *in vitro* para mutación génica, la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos, la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo* y el ensayo UDS en rata *in vivo/in vitro*. Hubo un pequeño aumento (de aproximadamente el doble) en la mutación en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

 **Montpellier**

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO



Alteraciones de la Fertilidad: la **ROSIGLITAZONA** no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad de ratas macho tratadas con dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). La **ROSIGLITAZONA** alteró el ciclo estrual (con 2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (con 40 mg/kg/día) en ratas hembra en asociación con menores niveles plasmáticos de progesterona y estradiol. Estos efectos no fueron observados con 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En monos, **ROSIGLITAZONA** (0,6 y 4,6 mg/kg/día: aproximadamente 3 y 15 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente) disminuyó el pico de estradiol sérico de la fase folicular, con una reducción consecuente en la descarga de hormona luteinizante, y descenso de los niveles de progesterona en la fase luteínica y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

METFORMINA CLORHIDRATO:

Ensayos a largo plazo en ratas durante 104 semanas y en ratones durante 91 semanas, incluyendo dosis de 900 mg/kg/día y 1.500 mg/kg/día, no revelaron efectos carcinogénicos, ni potenciales efectos generadores de tumores. Hubo sin embargo un aumento de la incidencia de pólipos de estroma uterino en ratas tratadas con dosis de 900 mg/kg/día. Los tests *in vitro* no demostraron potencial mutagénico.

La fertilidad, tanto en machos como en hembras, no se vio alterada por la administración de altas dosis de **METFORMINA** (600 mg/kg/día).

TOXICOLOGÍA ANIMAL

Se registraron incrementos en el peso del corazón en ratones (3 mg / kg/ día), en ratas tratadas con (5 mg/kg/día) y en perros (2 mg/kg/día) de **ROSIGLITAZONA** (aproximadamente 5, 22 y 2 veces el AUC humana a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). La medición morfométrica indicó que había hipertrofia en los tejidos ventriculares cardíacos, lo cual puede deberse a un aumento en el trabajo cardíaco atribuible a la expansión del volumen plasmático.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

GLUDEX PLUS no produce somnolencia ni sedación. No debería disminuir la habilidad para manejar u operar maquinarias.

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de **GLUDEX PLUS** en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La **METFORMINA** es excretada principalmente por vía renal y debido a que el riesgo de reacciones adversas severas es mayor en pacientes con deterioro de la función renal, **GLUDEX PLUS** solamente deberá administrarse en pacientes de edad avanzada con función renal normal. Debido a que el envejecimiento se asocia con una reducción de la función renal, la administración de **GLUDEX PLUS** tendrá que ser cautelosa en este grupo de pacientes, especialmente cuando deba seleccionarse la dosis y realizar los controles regulares de la función renal. Generalmente, los pacientes de edad avanzada no deben recibir las dosis máximas de **GLUDEX PLUS**.

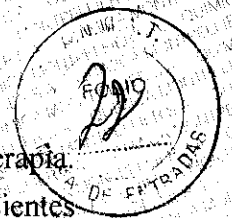
REACCIONES ADVERSAS

La incidencia y el tipo de reacciones adversas reportadas en los trabajos clínicos controlados de 26 semanas de duración con la asociación **ROSIGLITAZONA MALEATO** en combinación con **METFORMINA CLORHIDRATO** 2.500 mg/día se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos Adversos (con una incidencia > 5%) reportados en los Estudios Clínicos Doble Ciego de 26 Semanas de Duración con **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA**.

	Monoterapia con ROSIGLITAZONA N=2.526 %	PLACEBO N=601 %	Monoterapia con METFORMINA N=225 %	ROSIGLITAZONA Más METFORMINA N=338 %
Infecciones del tracto respiratorio superior	9,9	8,7	8,9	16,0
Injuria	7,6	4,3	7,6	8,0
Cefalea	5,9	5,0	8,9	6,5
Dolor dorsal	4,0	3,8	4,0	5,0
Hiperglucemia	3,9	5,7	4,4	2,1
Fatiga	3,6	5,0	4,0	5,9
Sinusitis	3,2	4,5	5,3	6,2
Diarrea	2,3	3,3	15,6	12,7
Infección viral	3,2	4,0	3,6	5,0
Artralgia	3,0	4,0	2,2	5,0
Anemia	1,9	0,7	2,2	7,1

Los informes de hipoglucemia en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** y con dosis máximas de **METFORMINA** durante el tratamiento combinado fueron más frecuentes que



cuando los pacientes recibieron **ROSIGLITAZONA** o **METFORMINA** como monoterapia. En los estudios doble-ciego se informó una incidencia de hipoglucemia del 3,0% en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** en combinación con dosis máximas de **METFORMINA**, del 1,3% en pacientes tratados con **METFORMINA** como monoterapia, del 0,6% en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** como monoterapia y del 0,2% en los tratados con placebo.

Un reducido número de pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** presentaron anemia y edema. Estos efectos adversos fueron generalmente leves a moderados en severidad y no requirieron la discontinuación del tratamiento con **ROSIGLITAZONA**.

Se reportó edema en 4,8% de los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** en comparación con 1,3% con placebo, y 2,2% con **METFORMINA** como monoterapia y 4,4% con **ROSIGLITAZONA** en combinación con dosis máximas de **METFORMINA**. Los tipos de experiencias adversas reportados con **ROSIGLITAZONA** cuando se administró en combinación con **METFORMINA**

fueron similares a los informados durante la administración de **ROSIGLITAZONA** como monoterapia.

Los informes de anemia (7,1%) fueron mayores en pacientes tratados con la combinación **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA** en comparación con la monoterapia con **ROSIGLITAZONA**.

Los bajos niveles pre-tratamiento en las determinaciones del hemoglobina/hematocrito en los pacientes admitidos en los trabajos clínicos que recibieron tratamiento combinado podrían haber determinado la elevada incidencia de anemia en estos estudios.

En los estudios doble-ciego de 26 semanas de duración, se reportó edema con una frecuencia más alta que en los estudios en los cuáles se asoció **ROSIGLITAZONA** con insulina (insulina, 5,4%; y **ROSIGLITAZONA** en combinación con insulina, 14,7%). En las experiencias postcomercialización con **ROSIGLITAZONA MALEATO** se informaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la expansión de volumen (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, y derrame pleural).

Anormalidades en los estudios de laboratorio:

Hematológicas: se registraron reducciones de la hemoglobina y del hematocrito en forma dosis dependiente en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** (descensos en estudios individuales de hasta 1,0 gramo/dl de la hemoglobina y de hasta un 3,3% en el hematocrito).

El curso de tiempo y la magnitud de las reducciones fueron similares en pacientes tratados con una combinación de **ROSIGLITAZONA** y otros agentes hipoglucemiantes o **ROSIGLITAZONA** como monoterapia. Los niveles pre-tratamiento de hemoglobina y hematocrito fueron menores en los pacientes de los estudios con combinaciones con **METFORMINA** y podrían haber contribuido en la mayor incidencia de anemia. También se

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO

Director Técnico

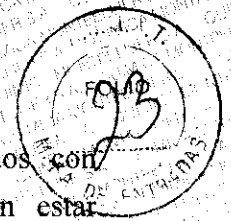


Montpellier

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO

APROBADO



reportaron reducciones en el recuento de glóbulos blancos en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA**. Las reducciones en los parámetros hematológicos podrían estar relacionados con el incremento del volumen plasmático observado durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA**.

En trabajos controlados de 29 semanas de duración con **METFORMINA**, se registró una reducción de niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, aproximadamente en el 7% de los pacientes. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de B12 a partir del complejo B12-factor intrínseco, raramente se asocia con anemia y se revierte rápidamente discontinuando el tratamiento con **METFORMINA** o aportando suplementos de vitamina B12.

Lípidos: han sido reportados cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con **ROSIGLITAZONA**.

Niveles de transaminasas séricas: en estudios clínicos realizados en 4.598 pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA**, no se registraron evidencias de hepatotoxicidad inducida ni elevaciones en los niveles de ALT.

En estudios controlados, un 0,2% de los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** presentaron elevaciones reversibles de ALT >3 por encima del límite superior normal en comparación con un 0,2% con placebo y 0,5% con fármacos activos comparativos. Se registró hiperbilirrubinemia en un 0,3% de los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** en comparación con un 0,9% en pacientes tratados con placebo y un 1% en pacientes tratados con fármacos activos comparativos.

En los trabajos clínicos pre-aprobación del producto, no se registraron reacciones de idiosincrasia con la droga capaces de determinar insuficiencia hepática. En los estudios post comercialización con **ROSIGLITAZONA** se reportaron elevaciones de la enzimas hepática tres o más veces por encima del límite normal y hepatitis.

SOBREDOSIFICACIÓN

ROSIGLITAZONA MALEATO:

Los datos de sobredosis en humanos son limitados. En estudios realizados en voluntarios se administraron dosis orales únicas de **ROSIGLITAZONA** de hasta 20 mg siendo bien toleradas.

Tratamiento de la sobredosificación: en caso de sobredosificación, deberá instituirse un tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo con el estado clínico del paciente.

METFORMINA CLORHIDRATO:

Después de la ingesta de hasta 85 gramos de **METFORMINA CLORHIDRATO** no se registró hipoglucemia, aunque en algunas circunstancias se informaron episodios de acidosis láctica.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

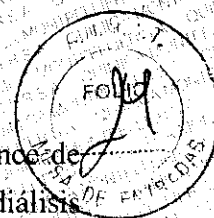
 **Montpellier**

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ANGEL PARDO
APODERADO

ORIGINAL

0380



Tratamiento de la sobredosificación: la **METFORMINA** es dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodiálisis puede ser útil para remover la **METFORMINA** acumulada en pacientes en los que se sospecha una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648 / 4658-7777

Presentaciones:

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR AL ABRIGO DEL CALOR (NO MAYOR DE 30°C)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Germán Fernández Otero, Farmacéutico

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 51.496

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión: .../.../...

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
Director Técnico

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DR. MIGUEL ÁNGEL PARDO
APODERADO

 **Montpellier**