



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

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 2206**

**BUENOS AIRES, 30 MAR 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020577-09-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVANDAMET / ROSIGLITAZONA –METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 1mg/500mg – 2mg/500mg – 4mg/500mg – 2mg/1000mg – 4mg/1000mg; aprobada por Certificado N° 50.868.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RF  
CS



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

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

DISPOSICIÓN N° 2206

Que a fojas 511 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 AVANDAMET / ROSIGLITAZONA – METFORMINA, aprobada por Certificado N° 50.868 y Disposición N° 2787/03, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 385 a 415, 416 a 446 y 447 a 477.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2787/03 los prospectos autorizados por las fojas 385 a 415, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

57  
RA  
CA



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

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

**DISPOSICIÓN N° 2206**

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 N° 50.868 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 N° 1-0047-0000-020577-09-4

DISPOSICION N° **2206**

js

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



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

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.206** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.868 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVANDAMET / ROSIGLITAZONA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 1mg/500mg - 2mg/500mg - 4mg/500mg - 2mg/1000mg - 4mg/1000mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2787/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015231-02-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6722/08.-	Prospectos de fs. 385 a 415, 416 a 446 y 447 a 477, corresponde desglosar de fs. 385 a 415.-

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

RA  
[Firma]



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.868 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....30 MAR. 2011.....de 2011

RA  
CZ  
S

Expediente Nº 1-0047-0000-020577-09-4

DISPOSICIÓN Nº **2206**

js

Dr. OTTO AL ORSINGER  
SUB-INTERVENIOR  
A.N.M.A.T.

## PROYECTO DE PROSPECTO

**AVANDAMET®**  
**ROSIGLITAZONA / METFORMINA**  
 1 mg/500 mg – 2 mg/500 mg – 4 mg/500 mg  
 2 mg/1.000 mg – 4 mg/1.000 mg  
 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en España

**RESUMEN DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

**Avandamet®** se indica como un adjunto a la dieta y el ejercicio, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en pacientes en quienes no se logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada o no pueden tolerar pioglitazona.

**Alerta:****Rosiglitazona: Insuficiencia cardiaca congestiva e isquemia miocárdica**

- Las tiazolidinadonas, de las que forma parte la rosiglitazona, pueden causar o provocar en algunos pacientes una exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Luego de iniciado el tratamiento con Avandamet y aumentado la dosis se observará cuidadosamente si en el paciente hay signos y síntomas de una insuficiencia cardiaca (incluyendo excesiva y rápida ganancia de peso, disnea y / o edema). Si se desarrollan estos síntomas, la insuficiencia cardiaca se deberá tratar con los tratamientos estándares actuales. Además se deberá considerar la posibilidad de reducir o discontinuar la dosis de Avandamet.
- Avandamet no se recomienda a pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática. El inicio de Avandamet está contraindicado en pacientes que tengan una clasificación establecida por la NYHA (New York Heart Association) de clase III o IV (ver **CONTRAINDICACIONES**).
- Un meta-análisis con 42 estudios clínicos (duración promedio de 6 meses; 14.237 pacientes en total), la mayoría comparando rosiglitazona contra placebo, mostró un aumento del riesgo de eventos de infarto de miocardio. Otros tres estudios (duración promedio de 41 meses; 14.067 pacientes en total), que compararon rosiglitazona con algunas otras drogas antidiabéticas aprobadas o placebo no han confirmado ni excluido este riesgo. Los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica son no concluyentes.

**Metformina: Acidosis Láctica**

- La acidosis láctica puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. El riesgo se incrementa con condiciones como la sepsis, deshidratación, exceso de alcohol, insuficiencia hepática, disfunción renal e insuficiencia cardiaca congestiva aguda.
- Los síntomas incluyen decaimiento, mialgias, distress respiratorio, incremento de la somnolencia y alteraciones abdominales no específicas. Las anomalías de laboratorio incluyen un bajo pH, un incremento del anión gap y un elevado lactato en sangre.
- Si se sospecha acidosis, se deberá suspender Avandamet y hospitalizar al paciente de inmediato.

**Indicaciones y usos:**

Avandamet es un agente antidiabético combinado, que contiene una tiazolidinadiona y una biguanida. Está indicado en combinación con una dieta y ejercicios para controlar mejor la glucemia en adultos con diabetes mellitus de tipo II, cuando el tratamiento con la combinación de rosiglitazona y metformina sea apropiado.

**Importantes limitaciones de uso:**

- Avandamet no debería ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- No se recomienda la coadministración de Avandamet con insulina.

**Posología y Modo de administración:**

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

RAA  
 CV

Se debería individualizar la dosis de inicio, de acuerdo a la medicación que ya esté recibiendo el paciente. Los incrementos de dosis deben ser acompañados de un monitoreo cuidadoso para observar posibles eventos adversos relacionados con la retención de líquido.

Se recomienda indicar Avandamet en dosis divididas con las comidas, con un incremento de dosis gradual, para reducir la posibilidad de aparición de eventos gastrointestinales. No exceder la dosis recomendada máxima diaria de 8 mg de rosiglitazona y 2000 mg de metformina. No inicie el tratamiento con Avandamet si el paciente tiene evidencia clínica de enfermedad hepática activa o un incremento de transaminasas séricas.

**Formas farmacéuticas con los contenidos aprobados de p.a.:**

Comprimidos recubiertos conteniendo rosiglitazona /clorhidrato de metformina de 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg y 4 mg/1000 mg de p.a.

**Contraindicaciones:**

No iniciar el tratamiento en pacientes:

- con historia previa de hipersensibilidad a rosiglitazona o a metformina;
- con una establecida insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la clasificación NYHA;
- con enfermedad renal significativa o insuficiencia renal;
- con acidosis metabólica aguda o crónica,
- que deban realizarse estudios radiológicos que involucren una administración intravascular de materiales de contraste yodados.

**Advertencias y precauciones:**

- Puede ocurrir retención de fluidos, que podría desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.
- El uso combinado de rosiglitazona con insulina y la administración de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA, clase I y II), podrían incrementar el riesgo de un evento cardiovascular.
- Se observó un riesgo incrementado de eventos isquémicos miocárdicos en un meta-análisis de 42 estudios clínicos (EC) (coeficiente de incidencia 2% versus 1,5%).
- No se recomienda la coadministración de Avandamet con insulina.
- Se debe evaluar la función renal al inicio de la terapia y por lo menos una vez por año.
- Evite su administración en pacientes con evidencia de alteración hepática.
- Evite el uso excesivo de alcohol.
- Se recomienda evaluación rápida en aquellos pacientes que desarrollen anomalías de laboratorio o alteración clínica con evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica.
- Pueden ocurrir edema, ganancia de peso y anemia dosis dependientes.
- Se ha reportado edema macular.
- Se ha reportado un aumento de incidencia de fracturas óseas en mujeres.
- Se recomienda el monitoreo de laboratorio de los parámetros hematológicos al menos una vez por año.

**Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyen náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y dispepsia.

**Interacciones medicamentosas:**

Las drogas inhibitoras de CYP2C8 (ej. gemfibrozil) pueden aumentar los niveles de rosiglitazona.

Las drogas inhibitoras de CYP2C8 (ej. rifampicina) pueden reducir los niveles de rosiglitazona.

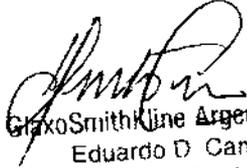
Utilice con cautela drogas catiónicas eliminadas por secreción tubular renal.

**Uso en poblaciones especiales**

No utilice Avandamet durante el embarazo, ya que no se dispone de datos en animales o en humanos. La seguridad y efectividad en niños menores de 18 años no ha sido establecida. Uso con precaución en pacientes añosos, dada la asociación entre la reducción en la función renal y el incremento en la edad.

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de Avandamet® 1 mg/500 mg contiene:

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

Maleato de Rosiglitazona 1,33 mg (equivalente a 1 mg de Rosiglitazona); Clorhidrato de Metformina 500,00 mg; Glicolato sódico de almidón 0,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 20,50 mg; Celulosa microcristalina 32,00 mg; Lactosa monohidratada 5,67 mg; Povidona 29-32 15,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Opadry I amarillo (03B22409) 17,00 mg.

Cada comprimido recubierto de **Avandamet®** 2 mg/500 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 2,65 mg (equivalente a 2 mg de Rosiglitazona); Clorhidrato de Metformina 500,00 mg; Glicolato sódico de almidón 1,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 21,00 mg; Celulosa microcristalina 33,10 mg; Lactosa monohidratada 11,35 mg; Povidona 29-32 15,00 mg; Estearato de magnesio 2,90 mg; Opadry I rosa (03B24658) 17,00 mg.

Cada comprimido recubierto de **Avandamet®** 4 mg/500 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 5,30 mg (equivalente a 4 mg de Rosiglitazona); Clorhidrato de Metformina 500,00 mg; Glicolato sódico de almidón 2,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 22,00 mg; Celulosa microcristalina 34,00 mg; Lactosa monohidratada 22,70 mg; Povidona 29-32 15,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Opadry I naranja (03B23197) 18,00 mg.

Cada comprimido recubierto de **Avandamet®** 2 mg/1.000 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 2,65 mg (equivalente a 2 mg de Rosiglitazona); Clorhidrato de Metformina 1.000,00 mg; Glicolato sódico de almidón 1,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 41,00 mg; Celulosa microcristalina 64,00 mg; Lactosa monohidratada 11,35 mg; Povidona 29-32 30,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg; Opadry I amarillo (03B22239) 35,00 mg.

Cada comprimido recubierto de **Avandamet®** 4 mg/1.000 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 5,30 mg (equivalente a 4 mg de Rosiglitazona); Clorhidrato de Metformina 1.000,00 mg; Glicolato sódico de almidón 2,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 42,00 mg; Celulosa microcristalina 66,20 mg; Lactosa monohidratada 22,70 mg; Povidona 29-32 30,00 mg; Estearato de magnesio 5,80 mg; Opadry I rosa (03B24309) 35,00 mg.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Hipoglucemiante oral (Código ATC: A10BD03).

#### DESCRIPCIÓN:

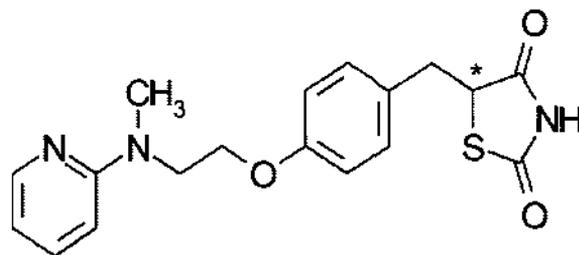
**Avandamet®** (comprimidos de maleato de rosiglitazona y clorhidrato de metformina) contiene dos drogas hipoglucemiantes orales: Maleato de rosiglitazona y clorhidrato de metformina, las cuales se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

#### • Rosiglitazona

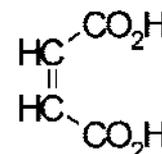
El maleato de rosiglitazona es un agente antidiabético oral que actúa principalmente aumentando la sensibilidad a la insulina. La rosiglitazona mejora el control glucémico reduciendo, al mismo tiempo, las concentraciones de insulina circulante. Los estudios farmacológicos realizados en modelos animales indican que la rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo y tejido adiposo, e inhibe la gluconeogénesis hepática. El maleato de rosiglitazona no se relaciona química ni funcionalmente con las sulfonilureas, las biguanidas o los inhibidores de la alfa glucosidasa. Químicamente, el maleato de rosiglitazona es (±)-5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona, (Z)-2-butenodiato (1:1), con un peso molecular de 473,52 (357,44 de base libre). La molécula tiene un único centro quiral y se presenta como un compuesto racémico. Debido a la rápida interconversión, los enantiómeros son funcionalmente indistinguibles.

La fórmula molecular es  $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$ . El maleato de rosiglitazona es un sólido blanco a blanquecino, con un intervalo de fusión de 122°C a 123°C. Los valores de pKa del maleato de rosiglitazona son 6,8 y 6,1. Se disuelve fácilmente en etanol y en una solución acuosa amortiguada con un pH de 2,3; la solubilidad disminuye al aumentar el pH en el intervalo fisiológico.

La fórmula estructural es:



Maleato de Rosiglitazona



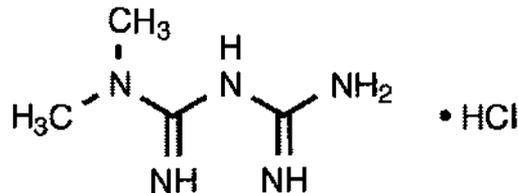
*[Signature]*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D Camino  
 Director Técnico 3  
 Apoderado

AAA  
 CE

• **Metformina**

El clorhidrato de metformina (clorhidrato de N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida) no se relaciona química ni farmacológicamente con ninguna otra clase de agentes hipoglucemiantes orales. El clorhidrato de metformina es un compuesto cristalino blanco a blanquecino, el cual tiene un peso molecular de 165,63 y su fórmula molecular de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ . El clorhidrato de metformina se disuelve libremente en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El valor de pKa de la metformina es 12,4. El pH de una solución acuosa de clorhidrato de metformina al 1% es de 6,68.

La fórmula estructural es la siguiente:



Clorhidrato de Metformina

**Avandamet®** está disponible para administración oral, en forma de comprimidos que contienen maleato de rosiglitazona (equivalente a 1, 2 ó 4 mg de base libre pura) y clorhidrato de metformina (500 mg ó 1.000 mg, equivalentes a 390 mg ó 780 mg de base libre pura) como se indica a continuación: 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1.000 mg y 4 mg/1.000 mg.

**INDICACIONES:**

**Avandamet®** se indica como un adjunto a la dieta y el ejercicio, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en pacientes en quienes no se logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada o no pueden tolerar pioglitazona.

Avandamet es un agente antidiabético combinado, que contiene una tiazolidinadiona y una biguanida. Está indicado en combinación con una dieta y ejercicios para controlar mejor la glucemia en adultos con tipo II de diabetes mellitus, cuando el tratamiento con la combinación de rosiglitazona y metformina sea apropiado.

**Avandamet®** también se indica para lograr un control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya se encuentren bajo tratamiento con alguna combinación de rosiglitazona y metformina, o que no han sido controlados adecuadamente con alguna monoterapia de metformina.

**Avandamet®** también se indica en terapia de combinación con alguna sulfonilurea (terapia oral de triple combinación), para lograr un control glucémico.

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debe incluir un control de la dieta. La restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio físico son factores esenciales para poder instituir un tratamiento adecuado de los pacientes diabéticos, ya que ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto no sólo es importante en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también en el mantenimiento de la eficacia del tratamiento medicamentoso. Antes de iniciar el tratamiento con agentes antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o, si estos se encuentran bajo alguno, antes de realizar una titulación ascendente en el mismo, se deben investigar y tratar las causas secundarias de la deficiencia en el control glucémico, por ejemplo, por una infección.

Importantes limitaciones de uso: Avandamet no debería ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. No se recomienda la coadministración de Avandamet con insulina.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**Propiedades Farmacodinámicas**

*Mecanismo de acción:*

**Avandamet®** combina dos agentes antidiabéticos que poseen diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: Maleato de rosiglitazona, la cual pertenece a la clase de las tiazolidinadionas, y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas. Las tiazolidinadionas son agentes sensibilizantes a la insulina, los cuales actúan

*Eduardo D. Camino*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Director Técnico  
 Apoderado

AA  
 02

principalmente mejorando la utilización periférica de glucosa, mientras que las biguanidas actúan principalmente disminuyendo la producción endógena de glucosa hepática.

La rosiglitazona, la cual es un miembro de la clase tiazolidinonas de agentes antidiabéticos, mejora el control glucémico, optimizando la sensibilidad a la insulina y reduciendo las concentraciones de insulina circulante. La rosiglitazona es un potente agonista altamente selectivo del receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR $\gamma$ ). En el ser humano, los receptores PPAR $\gamma$  se encuentran en los tejidos blanco que son clave para la acción de la insulina, como son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR $\gamma$  regula la transcripción de los genes que responden a la insulina, los cuales se encuentran implicados en el control de la producción, transporte y utilización de la glucosa. Los genes que responden a los PPAR $\gamma$  también participan en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es un rasgo común que caracteriza la patogenia de la diabetes tipo 2. La actividad antidiabética de la rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales con diabetes tipo 2 en los cuales la hiperglucemia y/o la intolerancia a la glucosa es una consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos blanco. La rosiglitazona reduce las concentraciones sanguíneas de glucosa y disminuye la hiperinsulinemia en el ratón obeso ob/ob, ratón diabético db/db y rata Zucker grasa fa/fa.

En modelos animales, se observó que la actividad antidiabética de la rosiglitazona es mediada por el aumento en la sensibilidad a la acción de la insulina en el hígado, músculos y tejido adiposo. En el tejido adiposo, hubo un aumento en la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 regulado por insulina. En modelos animales de diabetes tipo 2, la rosiglitazona no indujo hipoglucemia y/o intolerancia a la glucosa.

La actividad antihiper glucemiante de la rosiglitazona ha sido demostrada en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, la rosiglitazona preserva la función de las células  $\beta$ , la cual ha sido demostrada por el incremento en la masa de los islotes pancreáticos y en el contenido de insulina y, asimismo, evita el desarrollo de hiperglucemia franca en modelos animales de diabetes tipo 2.

El clorhidrato de metformina es un agente antihiper glucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. Su mecanismo farmacológico de acción difiere de aquel que exhiben otras clases de agentes antihiper glucemiantes orales. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa, reduce la absorción intestinal de glucosa y aumenta la captación y utilización periférica de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 o en los sujetos normales (excepto en circunstancias especiales; ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), ni ocasiona hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece inalterada, aunque en realidad se podría producir una disminución en las concentraciones de insulina en ayunas y en la respuesta a la insulina plasmática durante todo el día.

#### Propiedades Farmacocinéticas

##### Absorción y biodisponibilidad:

##### • Avandamet<sup>®</sup>

En un estudio de bioequivalencia y proporcionalidad de dosis de Avandamet<sup>®</sup> 4 mg/500 mg, tanto el componente rosiglitazona como el componente metformina fueron bioequivalentes con la coadministración de un comprimido de 4 mg de maleato de rosiglitazona y un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina en condiciones de ayuno (Ver **Tabla 1**). En este estudio se demostró la proporcionalidad de las dosis de rosiglitazona en las formulaciones de combinación 1 mg/500 mg y 4 mg/500 mg.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (SD: desvío estándar) para rosiglitazona y metformina.**

Régimen	N	Parámetro farmacocinético			
		ABC <sub>(0-inf)</sub> (ng.h/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> * (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
<b>Rosiglitazona</b>					
A	25	1.442 (324)	242 (70)	0,95 (0,48-2,57)	4,26 (1,18)
B	25	1.398 (340)	254 (69)	0,57 (0,43-2,58)	3,95 (0,81)

RAA  
12/23

*Eduardo D. Camino*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.S  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Aprobado



C	24	349 (91)	63,0 (15,0)	0,57 (0,47-1,45)	3,87 (0,88)
<b>Metformina</b>					
A	25	7.116 (2.096)	1.106 (329)	2,97 (1,02-4,02)	3,46 (0,96)
B	25	7.413 (1.838)	1.135 (253)	2,50 (1,03-3,98)	3,36 (0,54)
C	24	6.945 (2.045)	1.080 (327)	2,97 (1,00-5,98)	3,35 (0,59)

\* = Se presenta la mediana y el intervalo para el  $T_{m\acute{a}x}$

#### Regímenes Clave

Régimen A: **Avandamet**<sup>®</sup> 4 mg/500 mg.

Régimen B: Comprimido de 4 mg de maleato de rosiglitazona + comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina.

Régimen C: **Avandamet**<sup>®</sup> 1 mg/500 mg.

La administración de **Avandamet**<sup>®</sup> 4 mg/500 mg con alimentos no produjo cambio alguno en la exposición total (ABC) a la rosiglitazona o a la metformina. Sin embargo, se produjeron reducciones en la  $C_{m\acute{a}x}$  de ambos componentes (22% para la rosiglitazona y 15% para la metformina, respectivamente), así como una demora en el  $T_{m\acute{a}x}$  de ambos componentes (1,5 hs. para la rosiglitazona y 0,5 hs. para la metformina, respectivamente). No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos. Al tomarse con alimentos, la farmacocinética de los componentes rosiglitazona y metformina de **Avandamet**<sup>®</sup> fue similar a la farmacocinética de la rosiglitazona y de la metformina cuando se administraron concomitantemente como comprimidos separados acompañados con alimentos.

#### • Maleato de rosiglitazona

La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona es de 99%. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan aproximadamente 1 hora después de la dosificación. La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva (ABC) de la rosiglitazona aumentan de manera proporcional con la dosis, a lo largo del intervalo terapéutico de dosificación. La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas, e independiente de la dosis.

#### • Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina, administrado bajo condiciones de ayuno, es de aproximadamente 50-60%. Los estudios en los que se administraron dosis orales simples de comprimidos de clorhidrato de metformina de 500 mg y 1.500 mg, y de 850 mg a 2.550 mg, indican que no existe proporcionalidad de las dosis al realizar aumentos en la dosificación, lo cual se debe a una disminución en la absorción más que a una alteración en la eliminación.

#### Distribución:

#### • Maleato de rosiglitazona

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, la media (CV%) del volumen de distribución oral ( $V_{ss}/F$ ) de la rosiglitazona es de aproximadamente 17,6 (30%) litros. La rosiglitazona exhibe un grado de unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 99,8%, fijándose principalmente a la albúmina.

#### • Clorhidrato de metformina

Después de la administración oral de dosis simples de 850 mg, el volumen aparente de distribución ( $V/F$ ) de la metformina promedió 654 +/- 358 litros. El grado de fijación a proteínas plasmáticas que exhibe la metformina es insignificante. La metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas y esquemas de dosificación usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de este fármaco se alcanzan en un lapso de 24 a 48 horas y, por lo general, son <1 µg/ml. Durante las pruebas clínicas controladas, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina no excedieron 5 µg/ml, incluso a las dosis máximas.

#### Metabolismo y excreción:

#### • Maleato de rosiglitazona

*Eduardo D. Camino*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado

La rosiglitazona sufre un metabolismo extenso, sin que haya excreción de fármaco inalterado en la orina. Las vías metabólicas principales fueron N-desmetilación e hidroxilación, seguidas por una conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Todos los metabolitos circulantes son considerablemente menos potentes que el compuesto original, por lo que no se espera que contribuyan a la actividad sensibilizante a la insulina que posee la rosiglitazona. Los datos obtenidos de los estudios *in vitro* demuestran que la rosiglitazona se metaboliza predominantemente por la isoenzima 2C8 del citocromo P<sub>450</sub> (CYP), con una contribución de la CYP2C9 como vía secundaria. Después de la administración oral o intravenosa del maleato de [<sup>14</sup>C] rosiglitazona, aproximadamente el 64% y 23% de la dosis se eliminó en la orina y en las heces, respectivamente. La vida media plasmática del material relacionado con [<sup>14</sup>C] varió de 103 a 158 horas.

Un estudio realizado en diez voluntarios normales y sanos demostró que el gemfibrozil (un inhibidor de la CYP2C8), administrado a dosis de 600 mg dos veces al día, duplicó la exposición sistémica a la rosiglitazona en estado estacionario. Se ha demostrado que otros inhibidores de la CYP2C8 ocasionan un ligero aumento en la exposición sistémica a la rosiglitazona (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones**).

Un estudio realizado en diez voluntarios normales y sanos demostró que la rifampicina (un inductor de la CYP2C8), administrada a dosis de 600 mg al día, disminuyó la exposición sistémica a la rosiglitazona en un 65% (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones**).

En un estudio de interacciones, realizado en 22 pacientes adultos con psoriasis, se examinó el efecto que la administración de dosis repetidas de rosiglitazona (8 mg diarios administrados como una dosis simple durante 8 días) produce sobre la farmacocinética del metotrexato oral administrado como dosis orales únicas de 5 a 25 mg semanales. Después de 8 días de administración de rosiglitazona, la C<sub>max</sub> y el ABC<sub>(0-inf)</sub> del metotrexato aumentaron en un 18% (IC del 90%: 11% a 26%) y 15% (IC del 90%: 8% a 23%), respectivamente, cuando se compararon a las mismas dosis de metotrexato administrado en ausencia de rosiglitazona.

#### • Clorhidrato de metformina

Los estudios realizados con dosis intravenosas únicas en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta en la orina en forma inalterada, sin experimentar metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en los seres humanos) ni excreción biliar. El clearance renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la ruta principal de eliminación de la metformina. Después de su administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo cual sugiere que la masa eritrocítica podría ser un compartimento de distribución.

Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales mostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a la metformina en un 50% (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones**).

#### Poblaciones especiales:

La siguiente información se aplica a cualquiera de los dos componentes de **Avandamet**<sup>®</sup>.

**Insuficiencia renal:** En aquellos pacientes que presentan una función renal deteriorada (con base en la medición del clearance de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de la metformina se sufre una prolongación y, asimismo, el clearance renal disminuye de manera proporcional con la reducción en el clearance de creatinina.

**Insuficiencia hepática:** El clearance de rosiglitazona no unida fue significativamente más baja en los pacientes con enfermedades hepáticas de grado moderado a severo (clase Child-Pugh B/C), en comparación con la de sujetos sanos. Como resultado, hubo un aumento en la C<sub>max</sub> no fija y en el ABC<sub>(0-inf)</sub> de 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de la rosiglitazona fue aproximadamente 2 horas más prolongada en los pacientes con enfermedades hepáticas, en comparación con la de sujetos sanos.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con metformina en sujetos con insuficiencia hepática.

**Pacientes de edad avanzada:** Los resultados obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional (n=716 <65 años; n=331 ≥65 años) mostraron que la edad no afecta significativamente la farmacocinética de la rosiglitazona. Sin embargo, los datos limitados obtenidos de estudios

RJA  
CW

Glaucina S.A. Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Acreditado



farmacocinéticos controlados del clorhidrato de metformina, realizados en sujetos sanos de edad avanzada, sugieren que hay una disminución en el clearance plasmático total, una prolongación en la vida media y un aumento en la  $C_{máx}$ , en comparación con los parámetros observados en sujetos sanos jóvenes. De acuerdo con estos datos, parece ser que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se debe principalmente a un cambio en la función renal. El tratamiento con metformina y, por consiguiente, con **Avandamet®**, no debe iniciarse en pacientes  $\geq 80$  años de edad, a menos que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra disminuida (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Sexo:** Los resultados obtenidos del análisis farmacocinético poblacional mostraron que el clearance medio de la rosiglitazona en mujeres (n=405) fue aproximadamente 6% más bajo, en comparación con la de los pacientes varones del mismo peso corporal (n=642). En estudios de combinación con rosiglitazona y metformina, se demostró eficacia sin que hubiera diferencias entre los sexos en lo referente a la respuesta glucémica.

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2, cuando se analizaron con respecto al sexo (varones = 19; mujeres = 16). De igual manera, en los estudios clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante de los comprimidos de clorhidrato de metformina fue similar en los varones y en las mujeres.

**Raza:** Los resultados obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional, el cual incluyó sujetos de orígenes étnicos caucásico, negro y otros, indican que la raza no influye en la farmacocinética de la rosiglitazona.

No se han realizado estudios para evaluar los parámetros farmacocinéticos de la metformina de acuerdo con la raza. En los estudios clínicos controlados del clorhidrato de metformina, realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante fue similar en los sujetos blancos (n=249), negros (n=51) e hispanicos (n=24).

**Pacientes pediátricos:** No se dispone de datos concernientes a la farmacocinética de la rosiglitazona provenientes de estudios realizados en sujetos pediátricos.

#### Estudios Clínicos

##### • **Avandamet®**

En un estudio aleatorio, doblemente ciego, de 32 semanas de duración y realizado en grupos paralelos con **Avandamet®** como terapia de primera línea, se administró a los sujetos participantes: **Avandamet®** (155 sujetos); metformina (154 sujetos) o rosiglitazona (159 sujetos). Para ajustar la dosificación del fármaco del estudio, se tomó un objetivo glucémico de  $\leq 6,1$  mmol/l, hasta alcanzar las dosis máximas de 8 mg/2.000 mg, 2.000 mg y 8 mg de **Avandamet®**, metformina y rosiglitazona, respectivamente. En los pacientes tratados con **Avandamet®**, se observaron mejorías clínica y estadísticamente significativas en las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (cambio de -2,3% en las concentraciones de HbA1c, a partir de la línea basal,  $p < 0,001$ ), en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con rosiglitazona (-1,6%) o metformina (-1,8%). El perfil de seguridad de **Avandamet®** fue similar al observado con los componentes individuales administrados en combinación, o bien, de manera separada.

Los estudios realizados con los componentes separados, administrados en combinación, también han establecido el uso eficaz y seguro de **Avandamet®**. Se ha demostrado el beneficio aditivo de la combinación en pacientes con diabetes mellitus inadecuadamente controlada y con concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas entre 140 y 300 mg/dl, a pesar de estar en tratamiento con una dosis máxima de metformina como monofármaco (2.500 mg/día). Se demostró la bioequivalencia de **Avandamet®** con los comprimidos de rosiglitazona y metformina administrados concomitantemente (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

##### • **Rosiglitazona**

En los estudios clínicos realizados con rosiglitazona administrada como monoterapia, a dosis de 4 a 8 mg/día, los efectos iniciales en la reducción de la glucosa son graduales y no se asocian con hipoglucemia. Las reducciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas se observan a partir de la primera semana de iniciación de la terapia, aunque es posible que deban transcurrir de seis a ocho semanas para que ocurra el efecto terapéutico completo. Los pacientes que toman 8 mg/día como monoterapia han experimentado un mayor control glucémico con la

WA)  
 CR

*[Firma]*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

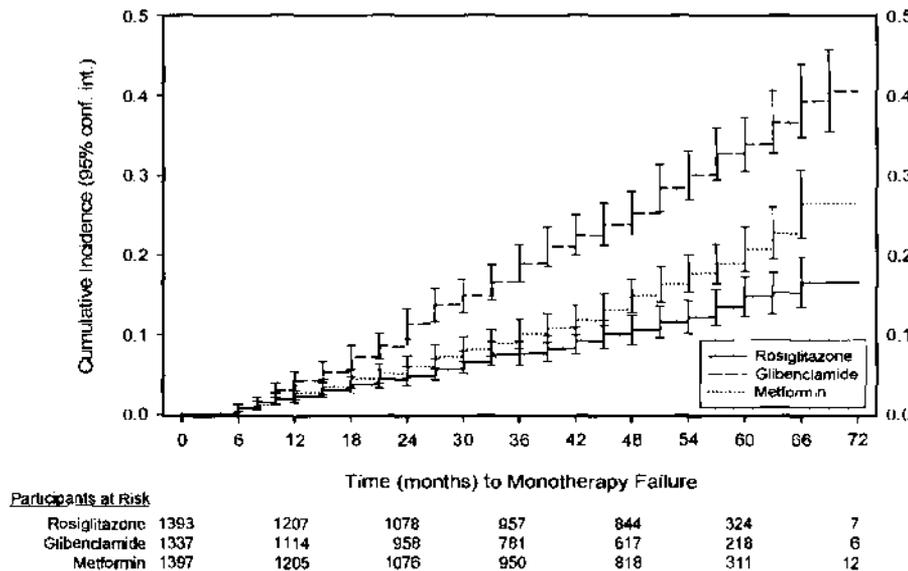


rosiglitazona administrada como una dosis dividida. Como ocurre con otros agentes hipoglucemiantes, la mejora en el control glucémico con rosiglitazona se asoció con pequeños aumentos en el peso corporal.

En la diabetes tipo 2, se han demostrado mejorías prolongadas y sostenidas en el control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c) al administrar rosiglitazona una o dos veces al día como monoterapia, o en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, metformina o insulina). En dos estudios doble ciegos, la rosiglitazona administrada en combinación con insulina produjo una mejora en el control glucémico y propició una reducción en la dosis concomitante de insulina. El tratamiento con rosiglitazona ha sido asociado con reducciones clínicamente significativas en las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y postprandial y en hemoglobina glicosilada.

ADOPT (del inglés - A Diabetes Outcome Progression Trial) fue un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado en el cual el tratamiento tuvo una duración de 4 a 6 años (duración media de 4 años), donde se comparó a la rosiglitazona en dosis de 4 a 8 mg/día contra la metformina (500 a 2.000 mg/día) y contra la glibenclamida (2,5 a 15 mg/día). Estos medicamentos fueron administrados a 4.351 sujetos que habían sido recientemente diagnosticados ( $\leq 3$  años) con diabetes tipo 2 y a los cuales no se les había administrado ningún fármaco para el control de la glucemia con anterioridad. El principal criterio de valoración de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la falla de la monoterapia, definida como una concentración confirmada de glucosa en ayunas  $>180$  mg/dl. Durante el curso del estudio, el tratamiento inicial con rosiglitazona redujo el riesgo de falla de la monoterapia en un 32% en comparación con la metformina y en un 63% comparada contra la glibenclamida (Ver Figura 1).

Figura 1. Tiempo hasta la falla de la monoterapia.

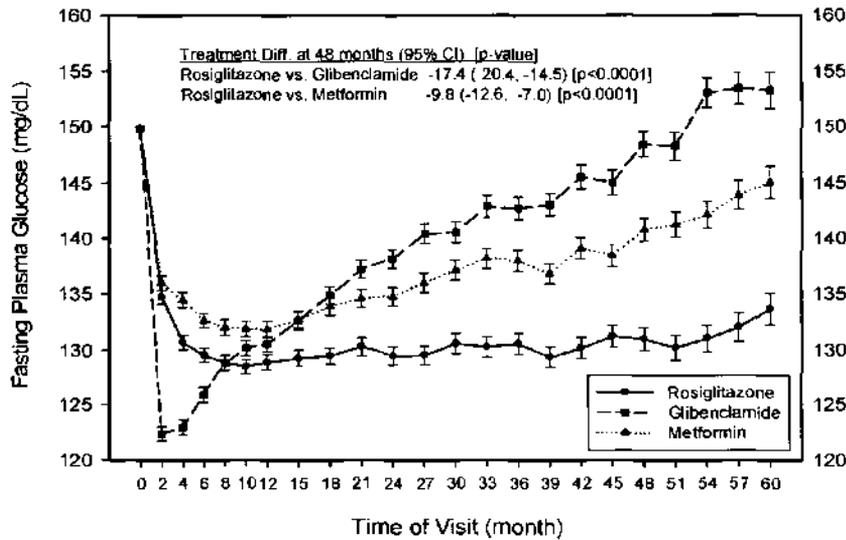


A los 4 años, la media ajustada de la reducción de la concentración de glucosa en ayunas a partir del valor basal fue significativamente mayor con la rosiglitazona en comparación con la metformina (diferencia de  $-9,8$  mg/dl entre tratamientos,  $p < 0,0001$ ) y en comparación con la glibenclamida (diferencia de  $-17,4$  mg/dl entre tratamientos,  $p < 0,0001$ ) (Ver Figura 2).

Figura 2. Glucosa plasmática en ayunas a través del tiempo.

AH  
 [Handwritten marks]

*[Signature]*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado 9



Number of Patients:						
Rosiglitazone	1390	1161	1059	938	828	317
Glibenclamide	1334	1084	943	771	612	213
Metformin	1384	1163	1052	938	802	310

A los 4 años, la reducción media de la HbA1c a partir del valor basal fue significativamente mayor con rosiglitazona, comparada con metformina (-0,13%, p=0,0019) y comparada contra glibenclamida (-0,42%, p<0,0001). La rosiglitazona mostró un efecto más prolongado sobre el control glucémico al mantener niveles medios de HbA1c <7,0% hasta la consulta del mes 57, mientras que la metformina mantuvo estos niveles hasta el mes 45 y la glibenclamida hasta el mes 33. La mayor durabilidad del control glucémico con rosiglitazona es consistente con el incremento que provoca en la sensibilidad a la insulina, junto con una reducción en la tasa de pérdida de función de las células β, en comparación con la metformina o la glibenclamida. A los 4 años de tratamiento, se asoció a rosiglitazona con una mejoría del 12,6% (p<0,001) en la sensibilidad a la insulina (HOMA-S) en comparación con metformina y a un 41,2% (p<0,001) de mejoría en comparación con glibenclamida. Pasados 6 meses, la tasa anual de disminución de la función de las células β (HOMA-B) fue significativamente menor con rosiglitazona (-2,0%) en comparación con metformina (-3,1%; p=0,02) y en comparación con glibenclamida (-6,1%; p<0,001).

En este estudio, los eventos adversos observados concordaron con el perfil de eventos adversos conocidos de cada uno de los tratamientos, observándose adicionalmente para rosiglitazona, en el caso de pacientes del sexo femenino, un incremento en la incidencia de fracturas óseas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Salud ósea**).

El estudio RECORD (descrito más adelante) utilizó un diseño de control activo para proporcionar un control glucémico comparable entre los grupos, con un objetivo de HbA1c ≤7% para todos los sujetos. El cambio a través del tiempo en la HbA1c y la GPA (glucosa plasmática en ayunas) de sujetos tratados con rosiglitazona y metformina o sulfonilurea, así como los cambios en la sensibilidad a la insulina y los estimadores de la función de las células β (cuantificados a través de la Evaluación del Modelo de Valoración de Homeostasis (HOMA, del inglés Homeostasis Model Assessment)), fueron cualitativamente similares a las observaciones del estudio ADOPT (descrito previamente).

No se han realizado estudios clínicos controlados en los que se haya adicionado metformina a la terapia de los pacientes controlados inadecuadamente con rosiglitazona sola.

El perfil lipídico posterior a la terapia con rosiglitazona administrada concomitantemente con metformina, es generalmente similar al observado en la monoterapia con rosiglitazona (es decir, elevaciones en las concentraciones de colesterol total, LDLc y HDLc, así como disminuciones en las concentraciones de ácidos grasos libres).

En estudios clínicos controlados, se ha observado que la rosiglitazona aumenta la relación colesterol LDL:apolipoproteína B en forma consistente con un cambio beneficioso en el tamaño de la partícula LDL, de pequeñas partículas densas de LDL a partículas más grandes, más flotantes. Este cambio

*Handwritten initials/signature*

Glabpharmline Argentina S.A.  
 Edificio Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

ha sido confirmado con la medición de la flotabilidad (Rf, por su sigla en inglés) de la partícula LDL, después de 8 semanas de tratamiento con rosiglitazona, en un estudio abierto.

• **Insuficiencia renal**

En un estudio clínico controlado, la rosiglitazona (4 u 8 mg al día), administrada en combinación con insulina y/o alguna sulfonilurea, fue eficaz en la reducción de los niveles glucémicos en pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban insuficiencia renal de grado leve a severo (no dependiente de diálisis). No hubo preocupaciones adicionales en cuanto a la seguridad de estos pacientes con insuficiencia renal, en comparación con aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que no padecían insuficiencia renal.

**Estudios Clínicos del Tratamiento con Rosiglitazona Asociada en Pacientes Controlados Inadecuadamente con metformina sola:**

Un total de 670 pacientes con diabetes tipo 2 participó en dos estudios aleatorios, doblemente ciegos, de 26 semanas de duración y controlados con placebo/activos, diseñados para valorar la eficacia de la rosiglitazona administrada en combinación con metformina. Se adicionó rosiglitazona, administrada a regímenes de dosificación de una o dos veces al día, a la terapia de los pacientes controlados inadecuadamente con una dosis máxima (2,5 g/día) de metformina.

En un estudio, los pacientes controlados inadecuadamente con 2,5 g/día de metformina (valor basal medio de GPA 216 mg/dl y valor basal medio de HbA1c de 8,8%) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 4 mg de rosiglitazona una vez al día, 8 mg de rosiglitazona una vez al día, o placebo, además de metformina. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en GPA y HbA1c, en los pacientes tratados con las combinaciones de metformina y rosiglitazona 4 mg una vez al día y rosiglitazona 8 mg una vez al día, frente a los pacientes que continuaron con la monoterapia con metformina (Tabla 2).

**Tabla 2. Parámetros glucémicos en un estudio de combinación de 26 semanas de duración.**

	Metformina	Rosiglitazona 4 mg una vez por día + metformina	Rosiglitazona 8 mg una vez por día + metformina
<b>N</b>	113	116	110
<b>GPA (mg/dl)</b>			
Estado basal (medio)	214	215	220
Cambio desde el estado basal (medio)	6	-33	-48
Diferencia de metformina sola (media ajustada)	-	-40*	-53*
<b>Respondedores (disminución desde el estado basal de <math>\geq 30</math> mg/dl)</b>	20%	45%	61%
<b>HbA1c (%)</b>			
Estado basal (medio)	8,6	8,9	8,9
Cambio desde el estado basal (medio)	0,5	-0,6	-0,8
Diferencia de metformina sola (media ajustada)	-	-1,0*	-1,2*
<b>Respondedores (disminución desde el estado basal de <math>\geq 0,7\%</math>)</b>	11%	45%	52%

\* p < 0,0001 en comparación con metformina.

En un segundo estudio de 26 semanas de duración, en el cual los pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con 2,5 g/día de metformina fueron distribuidos aleatoriamente para recibir la combinación de 4 mg de rosiglitazona, dos veces al día, y metformina (N=105), se observó una mejoría estadísticamente significativa en el control glucémico, con un efecto medio de tratamiento en GPA de -56 mg/dl y un efecto medio de tratamiento en HbA1c de -0,8% sobre la monoterapia con metformina. La combinación de metformina y rosiglitazona produjo menores concentraciones de GPA y HbA1c que cualquiera de los agentes por sí solo.

Aquellos participantes con anomalías lipídicas no fueron excluidos de los estudios clínicos de rosiglitazona. En todos los estudios controlados de 26 semanas de duración, dentro del intervalo

GlaxoSmithKline Argentina, S.A.  
Eduardo D Camino  
Director Técnico  
ApoDERADO

recomendado de dosificación, la rosiglitazona administrada como monoterapia se asoció con aumentos en las concentraciones de colesterol total, LDL y HDL, así como con disminuciones en los ácidos grasos libres. Estos cambios fueron estadística y significativamente diferentes de los controles.

Los aumentos en las concentraciones de LDL ocurrieron principalmente durante el primero o segundo mes de tratamiento con rosiglitazona; las concentraciones de LDL permanecieron elevadas por encima de los niveles basales en todos los estudios. En contraste, las concentraciones de HDL siguieron aumentando con el transcurso del tiempo. Como resultado, la proporción LDL/HDL alcanzó un máximo después de 2 meses de tratamiento y, posteriormente, pareció disminuir con el transcurso del tiempo. Después de la terapia con rosiglitazona administrada en combinación con metformina, el patrón de cambios en LDL y HDL fue generalmente similar al observado con la rosiglitazona administrada como monoterapia.

Los cambios observados en los triglicéridos durante el tratamiento con rosiglitazona fueron variables y, por lo general, no fueron estadísticamente diferentes de los controles.

### Seguridad cardiovascular:

Estudios clínicos controlados:

El estudio RECORD (del inglés – Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un estudio extenso (de 4.447 sujetos), abierto, aleatorizado y controlado (con una media de seguimiento de 5,5 años), en el cual los pacientes con Diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con las dosis máximas permitidas o máximas toleradas de metformina o sulfonilurea (glibenclamida, gliclazida o glimepirida) fueron aleatorizados para recibir tratamiento de adición con rosiglitazona o control activo (metformina/sulfonilurea), de acuerdo con su terapia antidiabética oral de base. En estos pacientes, la duración mediana de la diabetes fue de aproximadamente 7 años. El criterio primario de valoración adjudicado fue la primera ocurrencia de hospitalización por evento cardiovascular (CV) (incluyendo hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. No se observó diferencia alguna en los eventos adjudicados de los criterios primarios de valoración para los grupos de tratamiento de combinación con rosiglitazona (321/2.220), frente al grupo de tratamiento con control activo (323/2.227) [Hazard ratio 0,99 (IC del 95% 0,85; 1,16)], satisfaciendo el criterio predefinido de no inferioridad de 1,20 ( $p$  de no inferioridad=0,02). No hubo diferencias significativas en los criterios secundarios clave de valoración (ver **Tabla 3**), excepto en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la que fue significativamente más alta en el grupo de tratamiento de combinación con rosiglitazona.

**Tabla 3. Criterios secundarios de valoración de muertes y hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el estudio RECORD.**

	Combinación con rosiglitazona (n=2.220)	Control activo (n=2.227)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor p*
	n (%) pacientes con evento			
<b>Muerte por cualquier causa</b>	136 (6,1)	157 (7,0)	0,86 (0,68; 1,08)	0,19
<b>Muerte CV</b>	60 (2,7)	71 (3,2)	0,84 (0,59; 1,18)	0,32
<b>MACE (muerte CV, IM agudo, accidente cerebro-vascular)</b>	154 (6,9)	165 (7,4)	0,93 (0,74; 1,15)	0,50
<b>IM agudo (fatal y no fatal)</b>	64 (2,9)	56 (2,5)	1,14 (0,80; 1,63)	0,47
<b>Accidente cerebro-vascular (fatal y no fatal)</b>	46 (2,1)	63 (2,8)	0,72 (0,49; 1,06)	0,10
<b>ICC (fatal y no fatal)</b>	61 (2,7)	29 (1,3)	2,10 (1,35; 3,27)	0,001

\* Valores  $p < 0,05$  indican diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

RA  
CE

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camindó  
Director Técnico  
Apoderado

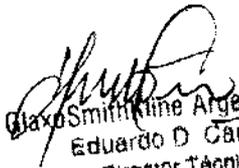
Como la tasa global de eventos CV fue menor que la anticipada, la interpretación de los subgrupos con pequeños números de sujetos es limitada. En el grupo de tratamiento de combinación con rosiglitazona, más sujetos con antecedentes basales de enfermedad isquémica cardíaca (EIC) experimentaron un evento del criterio primario de valoración (105 vs. 88) que en el grupo de control activo [Hazard ratio 1,26 (IC del 95% 0,95; 1,68); p de interacción=0,055]. Este desequilibrio estuvo representado principalmente por más sujetos que experimentaron insuficiencia cardíaca en el grupo de tratamiento de combinación con rosiglitazona (17 vs. 8). Los eventos de infarto de miocardio (20 vs. 19), accidente cerebro-vascular (10 vs. 9), muerte cardiovascular (23 vs. 24) o muerte por todas las causas (43 vs. 45) fueron similares entre los grupos, en sujetos con EIC en la línea basal. Además, el riesgo relativo de desarrollar eventos ICC fue similar en sujetos con y sin EIC en la línea basal. El desequilibrio en el criterio principal de valoración en el subgrupo con EIC no pudo atribuirse a los componentes de la EIC en la línea basal (angina de pecho estable o infarto de miocardio previo). Por lo tanto, es incierta la significancia clínica de este hallazgo.

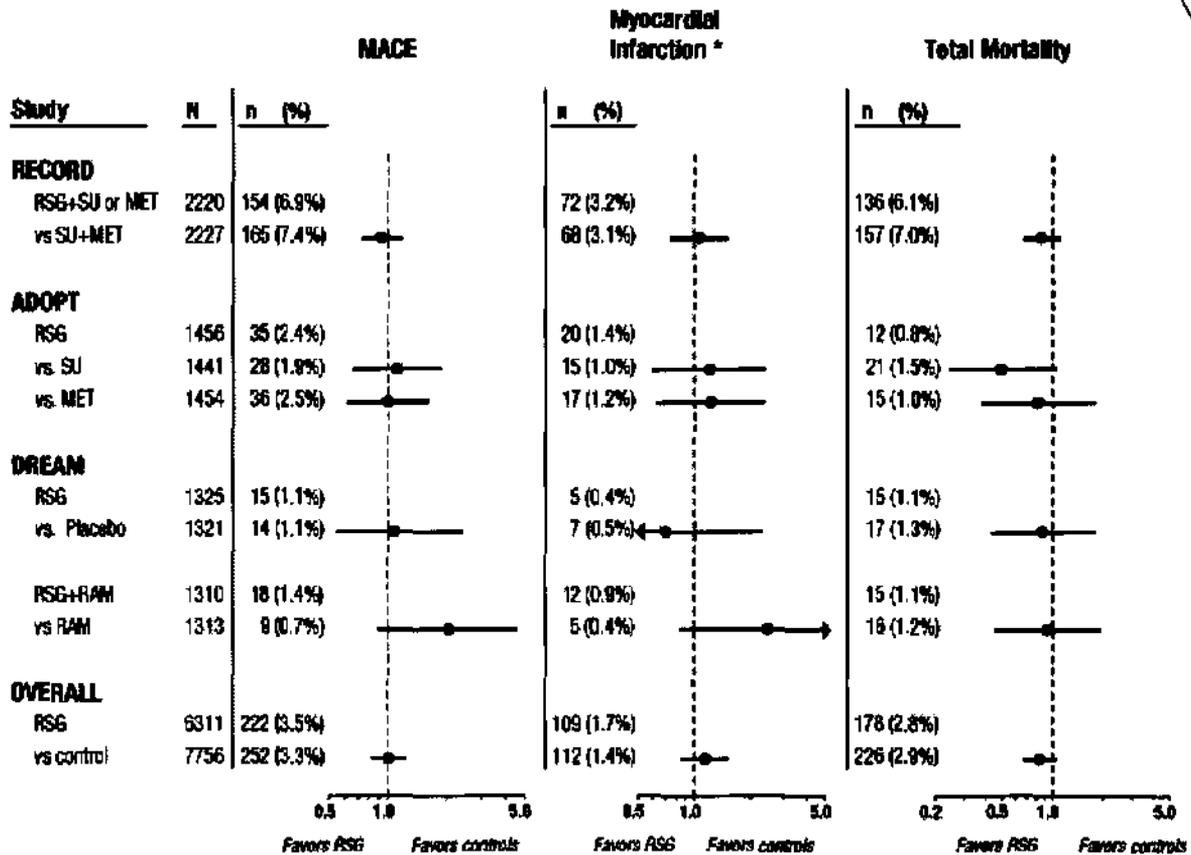
En el estudio ADOPT (ver la descripción del estudio arriba), los pacientes con cualquier clase de insuficiencia cardíaca, angina de pecho inestable o severa o hipertensión no controlada, no fueron elegibles para este estudio. Debido a que hubo una mayor tasa de deserción en el grupo tratado con gliburida/glibenciamida, fue importante señalar las tasas pacientes-año, además de las tasas de incidencia. La adjudicación posterior al estudio de eventos de infarto de miocardio y muerte cardiovascular fue realizada por 2 cardiólogos externos ciegos al estudio. La tasa de eventos de infarto de miocardio adjudicados que se observó entre los pacientes bajo monoterapia con rosiglitazona (0,4 eventos por 100 pacientes-año; 1,4% de los pacientes), monoterapia con metformina (0,4 eventos por 100 pacientes-año; 1,2% de los pacientes) y monoterapia con gliburida/glibenciamida (0,4 eventos por 100 pacientes-año, 1% de los pacientes), fue comparable. El número de muertes CV adjudicadas en el grupo tratado con rosiglitazona (0,12 eventos por 100 pacientes-año, 0,4%) fue comparable con la del grupo tratado con metformina (0,16 eventos por 100 pacientes-año, 0,6%) y menor que la del grupo tratado con gliburida/glibenciamida (0,28 eventos por 100 pacientes-año, 0,83%). No se adjudicaron los eventos adversos serios (SAEs) de insuficiencia cardíaca congestiva. En el grupo tratado con rosiglitazona, la tasa de eventos (0,24 eventos por 100 pacientes-año, 0,8%) fue comparable con la del grupo tratado con metformina (0,24 eventos por 100 pacientes-año, 0,8%). Sin embargo, los pacientes que recibieron gliburida/glibenciamida experimentaron una menor tasa de eventos ICC (0,07 eventos por 100 pacientes-año, 0,2%).

El estudio DREAM (del inglés - Diabetes Reduction Assessment with Rosiglitazone y Ramipril Medication, estudio publicado) fue un estudio de 3 a 5 años de duración, aleatorizado, controlado con placebo y realizado en pacientes con intolerancia a la glucosa y/o glucosa en ayuno alterada. Tuvo un diseño factorial de 2x2 y fue planeado para evaluar el efecto de la rosiglitazona y, de forma separada, el de ramipril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]), en la progresión a diabetes franca. En DREAM, 2.365 pacientes estuvieron en grupos de tratamiento que incluyeron rosiglitazona, y 2.634 estuvieron en grupos de tratamiento que no incluyeron rosiglitazona.

En estos 3 estudios, incluyendo un total de 14.067 pacientes (grupos de tratamiento que incluyeron rosiglitazona N=6.311, grupos comparadores N=7.756), con una exposición de 25.771 pacientes-año para la rosiglitazona y 29.887 pacientes-año para el comparador; los análisis se realizaron utilizando un compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebro-vascular), al que denominaremos MACE (del inglés - Major Adverse Cardiovascular Events), de ahora en adelante. Esta variable difirió de la variable amplia del meta-análisis de eventos isquémicos miocárdicos, más de la mitad de los cuales fueron angina de pecho. El infarto de miocardio incluyó infarto de miocardio fatal y no fatal adjudicado más muerte súbita. Como se muestra en la **Figura 3**, los resultados para las 3 variables (MACE, IM y Mortalidad Total) no difirieron de manera estadísticamente significativa entre la rosiglitazona y los comparadores.

**Figura 3. Hazard ratio para el riesgo de MACE (infarto de miocardio, muerte cardiovascular o accidente cerebro-vascular), Infarto de miocardio y Mortalidad Total con rosiglitazona en comparación con un grupo control.**

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado



RSG = rosiglitazone; SU = sulfonurea; MET = metformin; RAM = ramipril  
 \* Myocardial infarction includes fatal and non-fatal MI plus sudden death

En el análisis retrospectivo ICT (estudios clínicos integrados) de datos obtenidos a partir 42 estudios clínicos acumulados de corta duración (mediana de 6 meses), la tasa general de incidencia de los eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca fue mayor en los regímenes que contenían rosiglitazona, 2,00% frente a comparadores, 1,53% [Hazard ratio 1,30 (IC del 95%: 1,004; 1,69)]. Ocurrieron muertes por eventos de isquemia miocárdica en 0,15% de los regímenes que contenían rosiglitazona, y 0,12% de los regímenes comparadores. Entre los regímenes de tratamiento evaluados, la tasa de incidencia de eventos de isquemia miocárdica en los regímenes de tratamiento con rosiglitazona y control fue generalmente baja. Análisis posteriores revelaron que este aumento fue observado en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. La tasa de incidencia de eventos isquémicos fue mayor en pacientes que recibieron rosiglitazona, como tratamiento agregado a la insulina, y en pacientes que recibieron nitratos como tratamiento de enfermedad isquémica cardíaca en esta base de datos ICT (ver más abajo):

- Rosiglitazona agregada a pacientes que reciben tratamiento con insulina:  
 En el análisis de ICT, se observó un pequeño número de eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca cuando se agregó rosiglitazona a pacientes bajo tratamiento con insulina y estos eventos ocurrieron a una frecuencia mayor con la combinación (2,77%), en comparación con la insulina sola (1,36%). En este análisis, la tasa general de incidencia de eventos típicamente asociados con insuficiencia cardíaca también fue mayor cuando se agregó rosiglitazona al tratamiento con insulina (1,27%), en comparación con la continuación de la monoterapia con insulina (0,75%).

En un estudio separado de 24 semanas de duración, controlado, randomizado y doble ciego, de coadministración de rosiglitazona e insulina, se agregó insulina al tratamiento con rosiglitazona-metformina (n=161) y se comparó con el tratamiento con insulina más placebo (n=158), después de un período ciego de inducción de rosiglitazona-metformina de 8 semanas de duración. Los pacientes con edema que requirieron tratamiento farmacológico y aquellos

*Handwritten initials: RA, OS*

*Signature*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo B. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

con insuficiencia cardíaca congestiva, fueron excluidos en el estado basal y durante el período de inducción. No se reportó insuficiencia cardíaca congestiva en ningún grupo de tratamiento. En el grupo que recibió rosiglitazona-metformina más insulina hubo un evento de isquemia miocárdica (angina de pecho) y una muerte súbita. No se observó isquemia miocárdica en el grupo tratado con insulina.

- Rosiglitazona en pacientes tratados con nitratos para la enfermedad isquémica cardíaca: En la base de datos retrospectiva de ICT que se describe arriba, se observó una mayor tasa de SAEs de isquemia miocárdica entre los pacientes tratados con rosiglitazona que habían recibido nitratos en el estado basal o que recibieron nitratos durante el período de tratamiento hasta el desarrollo de un evento (rosiglitazona 28 eventos/451 usuarios de nitratos; 6,2%) versus comparadores (10 eventos/301 usuarios de nitratos; 3,3%). Este hallazgo no ha sido replicado en otros estudios clínicos o epidemiológicos, como se describe a continuación: En el estudio ADOPT descrito anteriormente, se observaron tasas comparables de SAEs de isquemia miocárdica entre grupos de tratamiento en pacientes que habían recibido nitratos previamente o que recibieron nitratos durante el período de tratamiento hasta el desarrollo de un evento (monoterapia con rosiglitazona 8 eventos/74 usuarios de nitrato; 10,8% versus metformina 12 eventos/89 usuarios de nitrato; 13,5% versus gliburida/glibenclámda 9 eventos/76 usuarios de nitratos; 11,8%). En el estudio RECORD descrito previamente, no hubo indicios de diferencias en el riesgo relativo de desarrollar un evento del criterio principal de valoración, al comparar el pequeño número de sujetos que utilizaron nitratos en el estado basal con los que no lo hicieron, según lo indica una prueba de interacción no significativa ( $p=0,50$ ). En un estudio observacional realizado a gran escala en cohortes balanceadas derivadas de la base de datos de un plan de administración de la atención de salud de Estados Unidos (Ingenix), los pacientes que recibieron rosiglitazona u otros agentes antidiabéticos estándar (no tiazolidinadionas) estuvieron bien pareados en cuanto a características basales y fueron seguidos durante un promedio de aproximadamente un año. El análisis de subgrupos no reveló aumento alguno en la tasa de incidencia de infarto de miocardio en pacientes que recibieron nitratos como terapia de fondo de cardiopatía coronaria (regímenes que incluyeron rosiglitazona [34,8 por 1.000 personas-año] versus otros agentes antidiabéticos [55,9 por 1.000 personas-año] (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Seguridad Cardiovascular: Estudios observacionales, para obtener más detalles**).

En una actualización del análisis ICT de 42 estudios, se incluyeron 10 estudios adicionales que cumplieron con los criterios de inclusión, pero no estuvieron disponibles al momento del análisis original. En este análisis actualizado, la incidencia general de eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes que contienen rosiglitazona, 2,21%, frente a los comparadores, 2,08% [Hazard ratio 1,098 (IC del 95% 0,809; 1,354)].

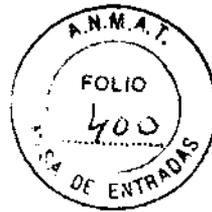
#### Estudios observacionales:

En un estudio de casos-control anidado se evaluó el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con diabetes tipo 2 expuestos a tiazolidinadionas (rosiglitazona y pioglitazona, por separado) en comparación con pacientes diabéticos expuestos a otros tratamientos antidiabéticos. El estudio utilizó datos obtenidos de la base de datos de reclamos de atención a la salud del IHCIS (del inglés – Integrated Healthcare Information Services), la cual contiene reclamos de pacientes hospitalizados/ambulatorios y farmacias de aproximadamente 41 millones de registrados. Un total de 891.901 sujetos identificados de 1999 a 2006 fueron incluidos en el estudio para su análisis. La tasa de incidencia de infarto de miocardio en la cohorte de diabetes fue 0,53 por 100 personas-años. En comparación con aquellos pacientes tratados con otros tratamientos antidiabéticos, el cociente ajustado de probabilidades del infarto de miocardio fue 1,02 [IC del 95%: 0,94; 1,11] para la rosiglitazona, 0,90 [IC del 95%: 0,82-0,98] para la pioglitazona y 0,56 [IC del 95%: 0,53-0,59] para ningún tratamiento antidiabético. La probabilidad de infarto de miocardio fue igual para la rosiglitazona y para otros agentes antidiabéticos.

En el estudio Ingenix, los pacientes que recibieron rosiglitazona u otros agentes antidiabéticos estándar (no tiazolidinadionas) fueron bien pareados en cuanto a características basales y seguidos durante un promedio de aproximadamente un año. Este estudio evaluó 33.363 sujetos con diabetes tipo 2 y hazard ratio ajustado a la exposición para un compuesto de variables cardiovasculares rigurosas (hospitalización por infarto de miocardio y/o revascularización coronaria). La tasa de incidencia de la variable compuesta de "infarto de miocardio y revascularización coronaria" fue 1,75

MA  
2006

Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado



eventos por 100 personas-año para regímenes con rosiglitazona y 1,76 eventos por 100 personas-año para otros agentes antidiabéticos [Hazard ratio 0,93 (IC del 95%: 0,80-1,10)]. La tasa de incidencia de infarto de miocardio fue 0,80 eventos por 100 personas-años para regímenes con rosiglitazona y 0,83 eventos por 100 personas-año para otros agentes antidiabéticos [Hazard ratio 0,92 (IC del 95%: 0,73-1,16)]. Este estudio se enfocó en resultados de cardiopatía coronaria con rosiglitazona, pero no con pioglitazona. Un análisis subsiguiente en la misma base de datos incluyó ambas tiazolidinonas, rosiglitazona y pioglitazona, y siguió a los sujetos hasta el fin del primer trimestre de 2007. Este estudio comparó el riesgo de infarto de miocardio, revascularización coronaria y muerte súbita en 91.358 pacientes con diabetes tipo 2 que iniciaron un tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona. El seguimiento fue desde el inicio del tratamiento hasta cualquiera de los siguientes tres puntos de detención: 1. Cambio mayor en el régimen; 2. Suspensión; 3. Cambio menor en el régimen. El resumen de hazard ratio para el resultado cardiovascular combinado para la rosiglitazona en relación con la pioglitazona fue 1,01 [IC del 95%: 0,93-1,10] para seguimiento hasta Cambio mayor en el régimen, 1,02 [IC del 95%: 0,93-1,13] hasta Suspensión, y 1,12 [IC del 95%: 0,97-1,29] hasta Cambio menor en el régimen. Para infarto de miocardio, los hazard ratios respectivos fueron 1,19 [IC del 95%: 1,04-1,36], 1,21 [IC del 95%: 1,04-1,42], y 1,48 [IC del 95%: 1,16-1,88]. Para revascularización coronaria, los hazard ratios correspondientes fueron 0,99 [IC del 95%: 0,90-1,09], 1,02 [IC del 95%: 0,92-1,12], y 1,12 [IC del 95%: 0,97-1,31].

En otro estudio retrospectivo de cohortes se compararon los riesgos de infarto de miocardio y revascularización coronaria entre pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron rosiglitazona, pioglitazona y otros agentes antidiabéticos. El estudio incluyó 402.845 pacientes identificados en la base de datos PharMetrics compilada a partir de más de 80 planes de salud en Estados Unidos y seguida durante 12-18 meses. La tasa de incidencia general de infarto de miocardio fue 0,46 por 100 personas-año para regímenes con rosiglitazona, 0,44 por 100 personas-año para regímenes con pioglitazona y 0,41 por 100 personas-año para regímenes que contenían cualquier otro agente antidiabético. El Hazard ratio general para infarto de miocardio, comparando la rosiglitazona con la pioglitazona, fue 1,07 [IC del 95%: 0,89-1,27]. Cuando se comparó la rosiglitazona con otros agentes antidiabéticos, el hazard ratio general para infarto de miocardio fue 1,06 [IC del 95%: 0,92-1,21]. Similarmenete, el hazard ratio general de revascularización coronaria fue 1,03 [IC del 95%: 0,93-1,14], comparando la rosiglitazona con la pioglitazona, y 1,01 [IC del 95%: 0,93-1,10] comparando la rosiglitazona con otros agentes antidiabéticos. El hazard ratio general para la variable compuesta de infarto de miocardio y/o revascularización coronaria fue 1,04 [IC del 95%: 0,94-1,14] y 1,03 [IC del 95%: 0,95-1,11] cuando la rosiglitazona fue comparada con pioglitazona y con otros agentes antidiabéticos, respectivamente.

#### Insuficiencia cardíaca de grado leve a moderado (clase I y II según la NYHA)

En un estudio ecocardiográfico controlado de 52 semanas de duración, se demostró que la rosiglitazona era no inferior al control en cuanto al cambio observado del estado basal a la semana 52 en la fracción de eyección en 224 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con insuficiencia cardíaca Clase I ó II según la NYHA, bajo terapia de base con antidiabéticos orales y tratamiento de insuficiencia cardíaca. La rosiglitazona no afectó las medias de los parámetros ecocardiográficos funcionales y estructurales. En este estudio, un comité independiente realizó una evaluación ciega de ocho eventos cardiovasculares o relacionados con líquidos, de conformidad con los criterios predefinidos (adjudicación). Los siguientes eventos adjudicados ocurrieron a una tasa de incidencia más alta en aquellos pacientes tratados con rosiglitazona, en comparación con el grupo control: casos nuevos o exacerbación de edema y/o disnea (30% con rosiglitazona, 18% con el control), exacerbación de la insuficiencia cardíaca (cinco (4,5%) pacientes con rosiglitazona, cuatro (3,5%) con el control), aumento en el uso de medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca (los cuales incluyen diuréticos; 33% con rosiglitazona, 18% con el control) y hospitalización cardiovascular (19% con rosiglitazona, 13% con el control).

No se recomienda el uso de **Avandamet**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES**).

#### Salud ósea

En el estudio ADOPT (descrito previamente), se observó una mayor incidencia de fracturas óseas en mujeres que tomaron rosiglitazona (9,3%, 2,7 pacientes por 100 pacientes-años) versus metformina (5,1%, 1,5 pacientes por 100 pacientes-años) o gliburida/glibenclámda (3,5%, 1,3 pacientes por 100 pacientes-años) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En este estudio, la incidencia observada de fracturas en pacientes varones fue similar entre los tres grupos de tratamiento.

*MAJ*  
*aj*

*[Firma]*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado



En el estudio RECORD (descrito previamente), hubo una mayor incidencia de fracturas óseas en sujetos incluidos en el grupo de tratamiento de combinación con rosiglitazona, en comparación con el control activo [8,3% vs. 5,3%, tasa de riesgo de 1,57 (IC del 95% 1,26; 1,97)]. El riesgo de fracturas pareció ser mayor en mujeres en relación con el control [11,5% vs. 6,3%, tasa de riesgo 1,82 (IC del 95% 1,37; 2,41)], que en hombres en relación con el control [5,3% vs. 4,3%, tasa de riesgo 1,23 (IC del 95% 0,85; 1,77)]. Se requieren datos adicionales para determinar si existe un mayor riesgo de fracturas en hombres después de un periodo de seguimiento más extenso.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **Avandamet®** debe individualizarse para cada paciente. Se deben emplear concentraciones plasmáticas de glucosa en estado de ayunas (GPA) para determinar la respuesta terapéutica a **Avandamet®**.

**Avandamet®** puede tomarse con o sin alimentos. Cuando **Avandamet®** se toma con alimentos o después de los mismos, es posible reducir la incidencia de los síntomas gastrointestinales asociados con la metformina.

#### Poblaciones

##### • Adultos

Se debería individualizar la dosis de inicio, de acuerdo a la medicación que ya esté recibiendo el paciente. Los incrementos de dosis deben ser acompañados de un monitoreo cuidadoso para observar posibles eventos adversos relacionados con la retención de líquido.

Se recomienda indicar **Avandamet** en dosis divididas con las comidas, con un incremento de dosis gradual, para reducir la posibilidad de aparición de eventos gastrointestinales. No exceder la dosis recomendada máxima diaria de 8 mg de rosiglitazona y 2000 mg de metformina. No inicie el tratamiento con **Avandamet** si el paciente tiene evidencia clínica de enfermedad hepática activa o un incremento de transaminasas séricas.

**Avandamet® como Terapia de Segunda Línea:** La selección de dosis de **Avandamet®** como terapia de segunda línea debe basarse en la dosis de medicación que reciba actualmente el paciente.

**En los pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia de metformina:** La dosis inicial usual de **Avandamet®** consiste en 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total), más la dosis de metformina que ya se esté tomando (Ver **Tabla 4**).

**Tabla 4. Dosis inicial de Avandamet® para Terapia de Segunda Línea.**

Tratamiento previo	Dosis inicial usual de Avandamet®	
	Potencia del comprimido	Número de comprimidos
Metformina*		
1.000 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido dos veces al día
2.000 mg/día	2 mg/1.000 mg	1 comprimido dos veces al día

\*En los pacientes que reciben dosis de metformina de 1.000-2.000 mg/día, la iniciación de la terapia con **Avandamet®** debe determinarse de manera individual.

**Cuando se cambia de un tratamiento de combinación de rosiglitazona más metformina en comprimidos separados:** La dosis inicial usual de **Avandamet®** es la dosis de rosiglitazona y metformina que ya se esté tomando.

**Si se requiere un control glucémico adicional:** La dosis diaria de **Avandamet®** puede aumentarse en incrementos de 4 mg de rosiglitazona y/o 500 mg de metformina, hasta la dosis total diaria máxima recomendada de 8 mg/2.000 mg. Para notar el efecto completo del ajuste en la dosificación, podría ser necesario que transcurran de 8 a 12 semanas para el componente rosiglitazona, y de 1 a 2 semanas para el componente metformina.

**Avandamet® en Terapia Oral de Triple Combinación (Avandamet® y alguna sulfonilurea):**

RA  
02

*[Firma]*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado



**En los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con Avandamet<sup>®</sup>**, se podría contemplar la adición de un tratamiento con alguna sulfonilurea, administrada a su dosis inicial recomendada.

**En aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento con metformina y alguna sulfonilurea**, se podría iniciar el tratamiento con Avandamet<sup>®</sup> a una dosis de 4 mg/día de rosiglitazona, donde la dosis de metformina sustituya la que ya se esté tomando.

**En aquellos pacientes ya establecidos bajo una terapia oral de triple combinación**, Avandamet<sup>®</sup> podría sustituir las dosis de rosiglitazona y metformina que ya se estén tomando.

**En aquellos pacientes que se encuentren bajo terapia con alguna sulfonilurea**, la dosis inicial recomendada de Avandamet<sup>®</sup> consistirá en 2 mg/500 mg, administrados dos veces al día, particularmente en pacientes con HbA1c >11% ó GPA >270 mg/dl. Sin embargo, en algunos pacientes se podría contemplar la administración de una dosis inicial de 2 mg/500 mg una vez al día.

En aquellos pacientes que reciban un tratamiento concomitante con Avandamet<sup>®</sup> y alguna sulfonilurea, se deberá aumentar cuidadosamente la dosificación del componente rosiglitazona, a 8 mg/día, después de practicar una evaluación clínica adecuada que cuantifique el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con retención de líquidos (Ver **REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos**).

No se han llevado a cabo estudios para examinar específicamente la seguridad y eficacia de Avandamet<sup>®</sup> en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglucemiantes orales, cuyo tratamiento fue cambiado por uno con Avandamet<sup>®</sup>. Cualquier cambio en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cautela, practicando una vigilancia adecuada en vista de que pueden presentarse cambios en el control glucémico.

Al coadministrar Avandamet<sup>®</sup> con algunos otros fármacos, es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de los componentes rosiglitazona o metformina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

- **Niños**

No existen datos disponibles que respalden el uso de Avandamet<sup>®</sup> en niños menores de 18 años de edad. Por lo tanto, su uso no se recomienda en este grupo de edad.

- **Pacientes de edad avanzada**

La dosis inicial y de mantenimiento de Avandamet<sup>®</sup> debe ser conservadora en los pacientes de edad avanzada, debido a la disminución potencial de la función renal en esta población. Cualquier ajuste en la dosificación deberá basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Por lo general, la dosis de Avandamet<sup>®</sup> no debe titularse a la dosis máxima en los pacientes de edad avanzada, debilitados y mal alimentados. Es necesario vigilar la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con la metformina, particularmente en los pacientes de edad avanzada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

- **Insuficiencia renal**

Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

- **Insuficiencia hepática**

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Child-Pugh A, calificaciones de 6 o menos), no es necesario realizar ajustes en la dosificación de rosiglitazona. Sin embargo, como la insuficiencia hepática representa un factor de riesgo de acidosis láctica por administración de metformina, no se recomienda el uso de Avandamet<sup>®</sup> en pacientes que padezcan insuficiencia hepática (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas – Insuficiencia hepática**).

**CONTRAINDICACIONES:**

*[Handwritten signature]*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo S. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

**Avandamet®** se contraindica en aquellos pacientes con:

- Algún historial de hipersensibilidad a la rosigitazona, metformina o a cualquier otro ingrediente de la preparación (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).
- Una establecida insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la clasificación NYHA;
- Enfermedad renal significativa o insuficiencia renal (por ejemplo, concentraciones séricas de creatinina >135 µmol/l en varones y >110 µmol/l en mujeres)
- Acidosis metabólica aguda o crónica,
- Que deban realizarse estudios radiológicos que involucren una administración intravascular de materiales de contraste yodados.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

### Diabetes mellitus tipo 1

Debido a su mecanismo de acción, la rosigitazona sólo es activa en presencia de insulina. Por lo tanto, **Avandamet®** no debe emplearse en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

### Mujeres pre menopáusicas anovulatorias

El tratamiento con rosigitazona, al igual que otras tiazolidinadonas, es capaz de ocasionar ovulación en algunas mujeres anovulatorias pre menopáusicas. Como consecuencia de su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes podrían estar en mayor riesgo de embarazo mientras toman **Avandamet®**. Por lo tanto, se debe recomendar a las mujeres pre menopáusicas que utilicen métodos anticonceptivos adecuados. En los estudios clínicos no se ha investigado este posible efecto de manera específica, por lo que se desconoce su frecuencia de ocurrencia.

Aunque se ha observado un desequilibrio hormonal en estudios preclínicos (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad**), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se presenta alguna disfunción menstrual inesperada, deben analizarse los beneficios que se obtendrían al continuar la terapia con **Avandamet®**.

### Cardiovascular

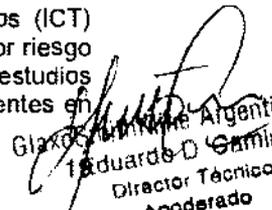
Las tiazolidinadonas, de las que forma parte la rosigitazona, pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva o provocar en algunos pacientes una exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva. En estudios preclínicos, las tiazolidinadonas, incluyendo la rosigitazona, ocasionaron una expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por precarga. En dos estudios de ecocardiografía, realizados en pacientes con diabetes tipo 2 y diseñados para detectar cualquier cambio igual o superior al 10% en la masa ventricular izquierda, no se observaron alteraciones perjudiciales en la estructura o función cardíaca, después de 148 semanas de tratamiento con 8 mg de rosigitazona.

Después de iniciar un tratamiento con **Avandamet®**, y después de aumentar la dosis, se deberá vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo un aumento rápido y excesivo de peso corporal, disnea y/o edema). Si el paciente desarrolla estos signos y síntomas, se deberá tratar su insuficiencia cardíaca de acuerdo a los estándares actuales de manejo. Además, se deberá contemplar la suspensión o la reducción posológica de **Avandamet®**.

No se recomienda el uso de **Avandamet®** en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El inicio de un tratamiento con **Avandamet®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III o IV establecida según la NYHA (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Los pacientes que experimentan síndromes coronarios agudos (SCA, es decir, angina de pecho inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST) no han sido estudiados en estudios clínicos controlados con rosigitazona. Debido a que los pacientes que experimentan SCA se encuentran en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, y en vista del potencial de la rosigitazona de ocasionar insuficiencia cardíaca o exacerbarla, no se recomienda iniciar un tratamiento con **Avandamet®** en pacientes que experimenten algún evento coronario agudo. Aún más, se debe contemplar la suspensión del tratamiento con **Avandamet®** durante la fase aguda.

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardíaca en pacientes tratados con rosigitazona. Un análisis retrospectivo exploratorio de 42 estudios clínicos integrados (ICT) siendo, en su mayoría, de corto plazo, demostró que la rosigitazona se asocia con un mayor riesgo de eventos de isquemia miocárdica en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. Otros tres estudios (duración promedio de 6 meses; 14.237 pacientes en

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Samino  
 Director Técnico  
 Apoderado

total), que compararon rosiglitazona con algunas otras drogas antidiabéticas aprobadas o placebo mostraron un riesgo incrementado con eventos de isquemia miocárdica. No se confirmó el riesgo de isquemia miocárdica en otros tres estudios individuales, de mayor duración y realizados a gran escala, especialmente un estudio prospectivo de resultados cardiovasculares (media de seguimiento de 5,5 años) con rosiglitazona frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardíaca y la administración de rosiglitazona (Ver **REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Seguridad cardiovascular**). Además, no hay indicios conducentes sobre los efectos comparativos de los medicamentos antidiabéticos orales, incluyendo tiazolidinonas, en los riesgos y beneficios macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes tipo 2 es un gran factor de riesgo de la cardiopatía coronaria y resultados adversos posteriores a un evento de isquemia miocárdica. Por lo tanto, independientemente de la elección del agente antidiabético, se deben identificar los factores de riesgo cardiovascular y tomar medidas correctivas donde sea posible.

#### Trastornos oculares

En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones posteriores a la comercialización de edema macular diabético de nueva aparición o en agravamiento al administrar rosiglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. En algunos casos, los efectos visuales se resolvieron o mejoraron después de suspender la administración del fármaco. Los médicos que prescriben el medicamento deben permanecer en estado de alerta en cuanto a la posibilidad de que surjan casos de edema macular, si los pacientes comunican trastornos en su agudeza visual.

#### Hipoglucemia

Aquellos pacientes que se encuentren recibiendo un tratamiento de triple combinación con **Avandamet®** y alguna sulfonilurea o insulina, podrían estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia relacionada con la dosis. Por lo tanto, es posible que sea necesario reducir la dosificación del agente concomitante.

#### Salud ósea

Los estudios a largo plazo muestran una mayor incidencia de fracturas óseas en pacientes que toman rosiglitazona, especialmente mujeres (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Salud ósea**). Se reportó que la mayoría de las fracturas se han presentado en las extremidades superiores e inferiores distales. En mujeres, se observó esta mayor incidencia después del primer año de tratamiento y persistió durante el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes tratados con rosiglitazona, y se debe poner atención en la valoración y mantenimiento de la salud ósea de acuerdo a los estándares actuales.

#### Aumento de peso

Se observó aumento de peso relacionado con la dosis al administrar rosiglitazona sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes.

**Tabla 5. Cambios de peso (kg) de la línea basal durante las pruebas clínicas con rosiglitazona administrada como monoterapia o en combinación con metformina.**

	Duración	Grupo control	Rosiglitazona 4 mg	Rosiglitazona 8 mg
			Mediana (percentil 25, 75)	Mediana (percentil 25, 75)
<b>Monoterapia</b>			Mediana (percentil 25, 75)	Mediana (percentil 25, 75)
Rosiglitazona	26 semanas	Placebo	-0,9 kg (-2,8; 0,9)	3,1 kg (1,1; 5,8)
Rosiglitazona	52 semanas	Sulfonilurea	2,0 kg (0; 0,40)	2,6 kg (0; 5,3)
<b>Terapia de combinación</b>				
Rosiglitazona / Metformina	26 semanas	Metformina	-1,4 kg (-3,2; 0,2)	2,1 kg (0; 4,3)

*RA*  
*W*

*[Firma]*  
GlaroSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D Camino  
Director Técnico  
Apoderado

Aún no es claro el mecanismo del aumento de peso, pero probablemente implica una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasa.

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir a causa de acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica comunicados en pacientes tratados con metformina se han presentado principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa (ver más adelante). Antes de iniciar el tratamiento con metformina y, por consiguiente, la terapia con **Avandamet**<sup>®</sup>, se deben evaluar los factores de riesgo de acidosis láctica asociados, por ejemplo, diabetes mal controlada, cetosis, ayuno por períodos prolongados, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia tisular.

Si se sospecha la presencia de acidosis láctica, se debe suspender la administración de **Avandamet**<sup>®</sup> y hospitalizar al paciente en forma inmediata (Ver **SOBREDOSIFICACIÓN**).

#### Insuficiencia renal

Existen pocos datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa que se encuentran bajo tratamiento con rosiglitazona. Como la metformina se excreta a través de los riñones, se deben determinar las concentraciones séricas de creatinina antes de iniciar el tratamiento con **Avandamet**<sup>®</sup> y regularmente en lo sucesivo. **Avandamet**<sup>®</sup> no debe emplearse en pacientes con concentraciones séricas de creatinina >135  $\mu\text{mol/l}$  (varones) ó >110  $\mu\text{mol/l}$  (mujeres).

Se debe proceder con especial cuidado en aquellos pacientes con probabilidad de padecer insuficiencia renal, por ejemplo, los pacientes de edad avanzada, o en situaciones donde la función renal pueda deteriorarse, por ejemplo, deshidratación, infección severa o shock.

#### Agente de contraste yodado

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos podría ocasionar insuficiencia renal. Por lo tanto, debido al componente metformina, se debe suspender la administración de **Avandamet**<sup>®</sup> antes o al momento de realizar la prueba y no debe reinstaurarse hasta que se haya confirmado que la función renal es normal.

#### Insuficiencia hepática

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Child-Pugh A, calificaciones de 6 o menos), no es necesario realizar ajustes en la dosificación de rosiglitazona. Sin embargo, como la insuficiencia hepática representa un factor de riesgo de acidosis láctica por administración de metformina, no se recomienda el uso de **Avandamet**<sup>®</sup> en pacientes que padezcan insuficiencia hepática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Acidosis láctica**).

#### Cirugía

Se debe suspender la administración de metformina y, por consiguiente, la de **Avandamet**<sup>®</sup>, 48 horas antes de una cirugía con anestesia general y usualmente no debe reinstaurarse antes de las primeras 48 horas posteriores.

#### Administración con otros fármacos

Es posible que se requiera instituir una vigilancia estrecha del control glucémico y un ajuste en la dosificación de los componentes rosiglitazona y metformina, cuando **Avandamet**<sup>®</sup> se coadministre con inhibidores o inductores de la CYP2C8, o con fármacos catiónicos que se eliminen por secreción tubular renal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO ADMINISTRACIÓN, Interacciones, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

#### Interacciones:

##### Maleato de rosiglitazona:

*Fármacos metabolizados por el citocromo P<sub>450</sub>:* Los estudios realizados *in vitro*, para evaluar el metabolismo de los medicamentos, sugieren que la rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas P<sub>450</sub> principales a concentraciones clínicamente adecuadas. Los datos obtenidos de los estudios *in vitro* demuestran que la rosiglitazona se metaboliza predominantemente por la CYP2C8 y, en menor grado, por la CYP2C9.

La coadministración de rosiglitazona con inhibidores de la CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil), ocasionó un aumento en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona (Ver **PROPIEDADES**

*[Handwritten signature]*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

*RA*  
*les*



**FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).** Puesto que existe un riesgo potencial de aumento en la incidencia de eventos adversos relacionados con la dosis, es posible que se requiera una disminución en la dosificación de rosiglitazona cuando se coadministran inhibidores de la CYP2C8.

La coadministración de rosiglitazona con algún inductor de la CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina), ocasionó una administración en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). Por lo tanto, se debe considerar la práctica de una vigilancia estrecha del control glucémico, así como la realización de cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se coadministran inductores de la CYP2C8.

Se ha observado que la rosiglitazona (4 mg administrados dos veces al día) carece de efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), los cuales se metabolizan predominantemente por CYP3A4.

La coadministración de dosis terapéuticas de rosiglitazona no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacodinamia o farmacocinética en estado estacionario de otros agentes antidiabéticos orales, con inclusión de metformina, glibenclámda, glimepirida y acarbosa.

*Digoxina:* La administración de dosis orales repetidas de rosiglitazona (8 mg administrados una vez al día), durante 14 días, no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina (0,375 mg administrados una vez al día) en voluntarios sanos.

*Warfarina:* La administración de dosis repetidas de rosiglitazona no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética en estado estacionario de los enantiómeros de warfarina.

*Etanol:* La administración única de una cantidad moderada de alcohol no aumentó el riesgo de incidencia de hipoglucemia aguda, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con rosiglitazona.

*Ranitidina:* El tratamiento previo con ranitidina (150 mg administrados dos veces al día, durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis orales o intravenosas únicas de rosiglitazona, en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de rosiglitazona oral no sufre alteraciones en pacientes con padecimientos acompañados por aumentos del pH gastrointestinal.

#### **Clohidrato de metformina:**

*Furosemida:* Un estudio de interacciones medicamentosas, realizado con dosis simples de metformina-furosemida en sujetos sanos, demostró que la coadministración afectó los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos. La furosemida aumentó la  $C_{max}$  plasmática y sanguínea de la metformina en un 22%, así como el ABC sanguíneo en un 15%, sin cambios significativos en el clearance renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la  $C_{max}$  y el ABC de la furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró como monofármaco, mientras que la vida media terminal exhibió una reducción de 32% y el clearance renal de la furosemida no sufrió cambios significativos. No se dispone de información relacionada con la interacción de la metformina y la furosemida cuando se coadministran crónicamente.

*Nifedipina:* Un estudio de interacciones medicamentosas, realizado con dosis simples de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales, mostró que la coadministración de nifedipina aumentó la  $C_{max}$  plasmática y el ABC de la metformina en un 20% y un 9%, respectivamente, aumentando también la cantidad excretada en la orina. El  $T_{max}$  y la vida media permanecieron inalterados. La nifedipina parece mejorar la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

*Drogas catiónicas:* En teoría, las drogas catiónicas (por ejemplo: Amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima y vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal, teóricamente poseen el potencial de interacción con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Por lo tanto, se debe considerar la práctica de una vigilancia estrecha en el control glucémico, así como la realización de cambios en el tratamiento de la diabetes, cuando se coadministran drogas catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

*Alcohol:* Existe un mayor riesgo de acidosis láctica en los casos de intoxicación aguda por ingesta de alcohol debido al componente metformina de **Avandamet®**.

RAA  
CZ

*[Firma]*  
Eli Lilly Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apodado

Otros: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y posiblemente den lugar a una pérdida de control glucémico. Estas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, drogas bloqueadoras de los canales de calcio e isoniacida.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de la metformina y el propranolol, y la metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se las coadministró en los estudios de interacción con dosis simples.

La metformina está débilmente ligada a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos factible que interactúe con drogas altamente ligadas a proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

**Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad:** No se han efectuado estudios en animales con los productos combinados de **Avandamet®**. Los siguientes datos están basados en los hallazgos obtenidos en los estudios llevados a cabo con la rosiglitazona o la metformina en forma individual.

**Maleato de rosiglitazona:** Se realizó un estudio de carcinogenicidad, de dos años de duración, en ratones Charles River CD-1, a dosis de 0,4; 1,5 y 6 mg/kg/día en la dieta (dosis más alta equivalente a aproximadamente 12 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**). Durante dos años, se administraron dosis de 0,05; 0,3 y 2 mg/kg/día (dosis más alta equivalente a aproximadamente 10 a 20 veces el ABC humano, a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**, para ratas machos y hembras, respectivamente) a ratas Sprague-Dawley a través de una sonda bucal.

La rosiglitazona no resultó carcinogénica en el ratón. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en el ratón a dosis  $\geq 1,5$  mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**). En las ratas, se observó un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas), a dosis  $\geq 0,3$  mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**). Se considera que estos cambios proliferativos en ambas especies se debieron a la sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

La rosiglitazona no resultó mutagénica ni clastogénica en los análisis bacterianos *in vitro* para mutación genética, la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos, la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo* y el análisis UDS *in vivo/in vitro* en la rata. En los estudios *in vitro* de linfoma de ratón, hubo un pequeño aumento (de casi el doble) en la mutación en presencia de activación metabólica.

La rosiglitazona no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad de ratas macho que recibieron hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**). La rosiglitazona alteró el ciclo estrual (2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) en ratas hembra, en asociación con menores concentraciones plasmáticas de progesterona y estradiol (aproximadamente 20 y 200 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**, respectivamente). Estos efectos no se observaron a la dosis de 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**). En monos, la rosiglitazona (0,6 y 4,6 mg/kg/día, aproximadamente 3 y 15 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**, respectivamente) disminuyó el aumento en las concentraciones séricas de estradiol, el cual tiene lugar en la fase folicular, con una reducción subsiguiente de la descarga de la hormona luteinizante, concentraciones menores de progesterona en la fase lútea y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la estroïdogénesis ovárica.

Hubo un aumento en el peso de los corazones de los ratones (3 mg/kg/día), ratas (5 mg/kg/día) y perros (2 mg/kg/día), debido a los tratamientos con rosiglitazona (aproximadamente 5, 22 y 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet®**, respectivamente). Las mediciones morfométricas indicaron que había hipertrofia en los tejidos ventriculares del corazón, la cual podría deberse a un aumento en el trabajo cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

Al administrar el tratamiento con rosiglitazona, no hubo efecto alguno sobre la implantación o el embrión durante la preñez temprana en ratas, pero el tratamiento administrado durante la gestación

RAA  
GZ

Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

media-tardía se asoció con muerte fetal y retraso en el crecimiento, tanto de ratas como de conejos. No se observó teratogenicidad al administrar dosis de hasta 3 mg/kg en ratas y 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet**<sup>®</sup>, respectivamente). La rosiglitazona fue causante de patologías placentarias en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento administrado en las ratas, durante la gestación y a través de la lactancia, redujo el tamaño de la camada, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal, con un retraso en el crecimiento reversible después de la pubertad. En lo referente a los efectos sobre la placenta, el embrión/feto y la descendencia, la dosis que no produjo efectos fue la de 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estas concentraciones libres de efectos representan aproximadamente 4 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de **Avandamet**<sup>®</sup>. Se ha detectado rosiglitazona y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes (Ver **Embarazo y Lactancia**).

**Clorhidrato de metformina:** Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración del tratamiento de 104 semanas) y ratones (duración del tratamiento de 91 semanas), a dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1.500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente cuatro veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2.000 mg del componente metformina de **Avandamet**<sup>®</sup>, con base en comparaciones del área de superficie corporal. En ratones machos o hembras, no se encontraron indicios de carcinogenicidad al administrar metformina. Asimismo, no se observó potencial carcinogénico con la metformina administrada en ratas macho. Sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de pólipos estromales uterinos benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo indicios de algún potencial mutagénico de la metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: Prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o prueba de aberración cromosómica (en linfocitos humanos). Los resultados de la prueba realizada en micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se administró dosis de hasta 600 mg/kg/día, la cual es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente metformina de **Avandamet**<sup>®</sup>, con base en comparaciones del área de superficie corporal.

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de aproximadamente dos y seis veces la dosis diaria máxima recomendada en los humanos de 2.000 mg, con base en comparaciones del área de superficie corporal de ratas y conejos, respectivamente. La determinación de concentraciones fetales demostró la existencia de una barrera placentaria parcial para la metformina. Se detectó metformina en la leche de ratas lactantes (Ver **Embarazo y Lactancia**).

### **Embarazo y Lactancia**

**Fertilidad:** El tratamiento con rosiglitazona, al igual que otras tiazolidinadonas, es capaz de ocasionar ovulación en algunas mujeres anovulatorias pre menopáusicas. Como consecuencia de su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes podrían estar en mayor riesgo de embarazo mientras toman **Avandamet**<sup>®</sup>. Por lo tanto, se debe recomendar a las mujeres pre menopáusicas que utilicen métodos anticonceptivos adecuados. En los estudios clínicos no se ha investigado este posible efecto de manera específica, por lo que se desconoce su frecuencia de ocurrencia.

Aunque se ha observado un desequilibrio hormonal en estudios preclínicos (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad**), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se presenta alguna disfunción menstrual inesperada, deben analizarse los beneficios que se obtendrían al continuar el tratamiento con **Avandamet**<sup>®</sup>.

**Embarazo:** Se ha comunicado que rosiglitazona atraviesa la placenta humana y es detectable en los tejidos fetales. No existen datos adecuados que respalden el uso de **Avandamet**<sup>®</sup> durante el embarazo humano. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante el embarazo de los pacientes que padecen diabetes. **Avandamet**<sup>®</sup> sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad**).

**Trabajo de parto y parto:** Se desconoce el efecto de **Avandamet**<sup>®</sup> o sus componentes sobre el trabajo de parto y parto en los humanos.

RA  
02

Glan SmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado



**Lactancia:** No existen datos adecuados que respalden el uso de **Avandamet®** durante la lactancia humana. Se desconoce si **Avandamet®** se secreta en la leche materna durante la lactancia. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante la lactancia de las pacientes que padecen diabetes. **Avandamet®** sólo debe emplearse durante la lactancia si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el lactante (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad**).

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Al administrar rosiglitazona o metformina, no se han observado efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyen náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y dispepsia.

A continuación se detallan las reacciones adversas medicamentosas por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: Muy comunes ( $\geq 1/10$ ), Comunes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), Poco comunes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), Raramente ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ) y Muy raramente ( $< 1/10.000$ ), con inclusión de comunicaciones aisladas.

#### • Avandamet®

En estudios clínicos, el perfil de seguridad de **Avandamet®** fue similar al de los componentes individuales.

Las siguientes declaraciones reflejan cuál es la información de la que se dispone en lo concerniente al perfil de reacciones adversas de los componentes individuales rosiglitazona y metformina.

#### • Rosiglitazona

##### Datos obtenidos de estudios clínicos

La frecuencia de incidencia de las reacciones muy comunes, comunes y poco comunes se determinó a partir de una perspectiva general de los estudios clínicos que implicaron  $> 5.000$  pacientes tratados con rosiglitazona.

Con base en las diferencias observadas en la frecuencia de incidencia entre los grupos de tratamiento y aquellos que recibieron placebo o agentes comparadores, se han asignado categorías de frecuencia en vez de emplear una frecuencia absoluta. Esto se hace con el fin de poder estimar la cantidad de reacciones adversas medicamentosas que podrían atribuirse al tratamiento con rosiglitazona. Para las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de rosiglitazona. En las categorías de frecuencia no se consideran otros factores, incluyendo variaciones en la duración del estudio, trastornos preexistentes y características iniciales del paciente. Es posible que las categorías de frecuencia asignadas para las reacciones adversas medicamentosas, las cuales se encuentran sustentadas en la experiencia obtenida en estudios clínicos, no reflejen la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante una práctica clínica normal.

##### Trastornos generales

#### • Edema

Rosiglitazona en monoterapia versus placebo	Comunes
Rosiglitazona + metformina versus metformina	Comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Muy comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Muy comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Muy comunes

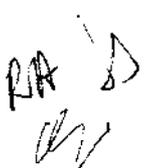
Los casos de edema generalmente se relacionaron con la dosis, fueron de naturaleza leve a moderada y se observaron con mayor frecuencia cuando la rosiglitazona se administró en combinación con alguna sulfonilurea o con insulina.

##### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

#### • Anemia

Rosiglitazona en monoterapia versus placebo	Comunes
Rosiglitazona + metformina versus metformina	Comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Comunes

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

RA  


## Rosiglitazona + insulina versus insulina

Muy comunes

Los casos de anemia (reducción en las concentraciones de hemoglobina) generalmente se relacionaron con la dosis y fueron de naturaleza leve a moderada.

*Trastornos metabólicos y nutricionales*

## • Hipercolesterolemia

Rosiglitazona en monoterapia versus placebo	Comunes
Rosiglitazona + metformina versus metformina	Poco comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Comunes

Las elevaciones en las concentraciones de colesterol total se asociaron con aumentos en las concentraciones tanto de LDLc como de HDLc, mientras que la relación colesterol total:HDLc permaneció inalterada en los estudios de seis meses de duración.

## • Aumento de peso

Rosiglitazona en monoterapia versus placebo	Comunes
Rosiglitazona + metformina versus metformina	Comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Comunes

El aumento de peso generalmente se relacionó con la dosis. El mecanismo del aumento de peso no es claro, pero probablemente implica una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasa.

## • Hipoglucemia

Rosiglitazona + metformina versus metformina	Comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Muy comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Muy comunes

Los casos de hipoglucemia generalmente fueron de naturaleza leve a moderada y se relacionaron con la dosis, cuando la rosiglitazona se administró en combinación con alguna sulfonilurea o con insulina. Los pacientes que reciben rosiglitazona en combinación con insulina, o con agentes hipoglucemiantes orales, podrían estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia, por lo que es posible que se requiera reducir la dosificación del agente concomitante.

## • Aumento de apetito

Rosiglitazona en monoterapia versus placebo	Poco comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Poco comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Poco comunes

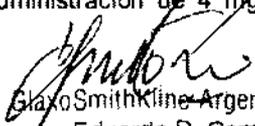
*Trastornos cardíacos*

## • Insuficiencia cardíaca congestiva / edema pulmonar

Rosiglitazona en monoterapia versus metformina o sulfonilurea	Poco comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus metformina + sulfonilurea	Comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Comunes
Rosiglitazona + metformina versus sulfonilurea + metformina	Comunes

Se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, cuando se adicionó rosiglitazona (administrada tanto a 4 mg como a 8 mg) a los regímenes de tratamiento que incluyen alguna sulfonilurea o insulina. Fueron muy pocos los eventos ocurridos para confirmar la existencia de una relación con la dosificación; sin embargo, la incidencia de casos de insuficiencia cardíaca fue mayor al administrar 8 mg de rosiglitazona, en comparación con la administración de 4 mg de rosiglitazona (dosis total diaria).

• Eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico 26  
 Apoderado

RA  
 22  
 CV

Rosiglitazona + insulina versus insulina

Comunes

Se observó una mayor frecuencia de eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca cuando se agregó rosiglitazona al tratamiento establecido con insulina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Seguridad cardiovascular**).

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardíaca en pacientes tratados con rosiglitazona. Un análisis retrospectivo exploratorio de 42 estudios clínicos integrados, principalmente a corto plazo, demostró que la rosiglitazona se asocia con un mayor riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. No se confirmó este riesgo en estudios individuales, de mayor duración y realizados a gran escala especialmente un estudio prospectivo de resultados cardiovasculares (media de seguimiento de 5,5 años) con rosiglitazona frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardíaca y la administración de rosiglitazona (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Seguridad cardiovascular**).

En el análisis retrospectivo de ICT descripto anteriormente, se observó una mayor tasa de eventos adversos graves de isquemia miocárdica entre los pacientes tratados con rosiglitazona que habían recibido nitratos en la línea basal o que recibieron nitratos durante el período de tratamiento hasta el desarrollo de un evento, frente a comparadores. Sólo una pequeña minoría de los pacientes en estos estudios recibió tratamiento con nitratos que limitó la interpretabilidad de esta observación. En un estudio aleatorizado y a largo plazo de resultados cardiovasculares adjudicados prospectivamente, no hubo diferencia alguna en el criterio principal de valoración de muerte cardiovascular u hospitalización, en un pequeño número de sujetos que recibieron nitratos en la línea basal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos: Seguridad cardiovascular**).

#### *Trastornos gastrointestinales*

- Estreñimiento

Rosiglitazona en monoterapia versus placebo	Poco comunes
Rosiglitazona + metformina versus metformina	Comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus sulfonilurea	Poco comunes
Rosiglitazona + met + SU (terapia triple) versus met + SU	Comunes
Rosiglitazona + insulina versus insulina	Poco comunes

El estreñimiento suele ser de grado leve a moderado.

#### *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos*

- Fracturas óseas

Rosiglitazona en monoterapia versus metformina	Comunes
Rosiglitazona en monoterapia versus gliburida/glibenclamida	Comunes
Rosiglitazona + metformina versus sulfonilurea + metformina	Comunes
Rosiglitazona + sulfonilurea versus metformina + sulfonilurea	Comunes

La mayoría de las fracturas en sujetos quienes recibieron rosiglitazona se reportaron en extremidades superiores e inferiores distales (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### **Datos obtenidos después de la comercialización**

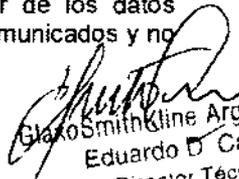
Las categorías de frecuencia para las reacciones adversas medicamentosas se asignaron con base en la frecuencia de incidencia de las reacciones adversas comunicadas con la rosiglitazona después de su comercialización, independientemente de la dosis empleada o de la terapia concomitante con agentes antidiabéticos. Los eventos raros y muy raros se determinaron a partir de los datos obtenidos después de la comercialización, por lo que denotan la tasa de eventos comunicados y no la frecuencia real.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Muy raramente: Reacción anafiláctica

#### *Trastornos hepatobiliares*

Raramente: Disfunción hepática, evidenciada principalmente por aumentos en las concentraciones de enzimas hepáticas.

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado

RA  
CV

Aún no se establece alguna relación causal con la rosigitazona. Se sabe que la incidencia de anomalías hepáticas es común en los pacientes con diabetes. En un programa clínico amplio (4.327 pacientes tratados con rosigitazona), la incidencia de los aumentos en las concentraciones de ALAT, superiores al triple del límite superior de lo normal, fue igual que la observada con placebo (0,2%) y menor que la de los agentes comparativos activos (0,5% metformina/sulfonilurea). La incidencia de todas las comunicaciones de efectos adversos relacionados con el sistema hepatobiliar también fue baja e igual que la del placebo (0,7%).

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raramente: Angioedema, urticaria, rash, prurito.

*Trastornos oculares*

Muy raramente: Edema macular (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

• **Metformina**

**Datos obtenidos de estudios clínicos y datos obtenidos después de la comercialización**

A continuación se listan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible para dominio público. Los efectos comunes y muy comunes coinciden con los eventos identificados en un conjunto de estudios clínicos, por lo cual estas categorías de frecuencia reflejan la incidencia excesiva sobre el placebo. Los efectos muy raros coinciden con los eventos identificados a partir de los datos espontáneos obtenidos después de la comercialización, por lo cual las categorías de frecuencia reflejan las tasas de eventos comunicados.

*Trastornos gastrointestinales*

Muy comunes: Síntomas gastrointestinales.

Los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos síntomas ocurren con mayor frecuencia al administrar dosis más altas y durante la iniciación de la terapia; en la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente.

*Trastornos metabólicos y nutricionales*

Muy raramente: Acidosis láctica (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), deficiencia de vitamina B12.

El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con un decremento en la absorción de vitamina B12, el cual en muy raras ocasiones es capaz de ocasionar deficiencia clínicamente significativa de vitamina B12.

*Trastornos del sistema nervioso*

Comunes: Sabor metálico.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raramente: Eritema.

Se han comunicado casos de eritema leve en algunos individuos hipersensibles.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

**Maleato de rosigitazona:** Se dispone de datos limitados concernientes a la sobredosificación en seres humanos. En estudios clínicos realizados en voluntarios, se administró rosigitazona a dosis orales simples de hasta 20 mg, las cuales fueron bien toleradas. En caso de que se presente alguna sobredosificación, se debe iniciar un tratamiento de soporte adecuado, según el estado clínico del paciente. La rosigitazona posee un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, por lo que no se depura mediante hemodiálisis.

**Clorhidrato de metformina:** No se han observado casos de hipoglucemia con la ingestión de hasta 85 gramos de clorhidrato de metformina, aunque en dichas circunstancias se ha producido acidosis láctica. La metformina puede eliminarse mediante diálisis, con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, es posible que la hemodiálisis sea útil para

RA JJ  
d/v

Glanco Smith Line Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado



eliminar la metformina acumulada de los pacientes que posiblemente hayan ingerido una sobredosis de metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

### INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Esta información no reemplaza la conversación con su médico sobre su condición médica o su tratamiento. Ante cualquier consulta sobre Avandamet, por favor solicite consejo a su médico tratante.

#### ¿Qué es Avandamet y para qué sirve?

Avandamet es una medicación que contiene dos fármacos, la rosiglitazona y la metformina. Se prescriben, en conjunto con la dieta y el ejercicio, para tratar a pacientes adultos con diabetes tipo 2, quienes estén:

- ya recibiendo rosiglitazona o productos que contengan rosiglitazona
- que no consigan controlar su glucosa sanguínea con otras drogas antidiabéticas, y que luego de una conversación con su médico hayan decidido no iniciar el tratamiento con pioglitazona o con productos que contengan pioglitazona.

La metformina trabaja principalmente disminuyendo la producción de glucosa por su hígado. La rosiglitazona le puede ayudar a tener una mejor respuesta a la insulina que produce su cuerpo, y no estimula a su cuerpo para crear más insulina. Estas medicaciones trabajan en conjunto para ayudarlo a controlar su glucosa en sangre. Avandamet puede ser usado solo o en conjunto con otras medicaciones antidiabéticas.

- La rosiglitazona no debe ser utilizada para tratar pacientes con diabetes tipo 1 o para tratar una condición llamada cetoacidosis.
- No se conoce si Avandamet es seguro y efectivo en niños menores a 18 años de edad.

#### ¿Quién no debería utilizar Avandamet?

No inicie el tratamiento con Avandamet si usted:

- Tiene problemas en los riñones. Antes de iniciar el tratamiento con Avandamet, y mientras lo continua, su médico debe realizar análisis de laboratorio para monitorear signos de problemas renales.
- Tiene una condición llamada acidosis metabólica, incluyendo cetoacidosis diabética
- Se va a realizar un procedimiento con rayos x con una inyección de agentes de contraste en sus venas con una aguja. Hable con su médico sobre cuando suspender Avandamet y cuando reiniciar el tratamiento.
- Personas con insuficiencia cardíaca no deben comenzar el tratamiento con Avandamet.

#### ¿Qué debo informar a mi doctor antes de utilizar Avandamet?

Antes de utilizar Avandamet, consulte a su doctor sobre las demás opciones de tratamiento para la diabetes, y qué beneficios esperados y posibles riesgos tiene usted en particular.

Antes de utilizar Avandamet, avise a su doctor sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo:

- Si tiene problemas cardíacos o insuficiencia cardíaca.
- Si tiene problemas renales.
- Si sufre de Diabetes de tipo 1 o si tuvo cetoacidosis diabética.
- Si está por realizarse un estudio con rayos x, TC, estudio cardíaco u de otro tipo que involucre una inyección de contraste.
- Si toma grandes cantidades de alcohol.
- Si ha sufrido una condición médica seria como un ataque cardíaco, una infección severa o un accidente cerebrovascular.
- Si tiene 80 años o más de edad.
- Si tiene un tipo de enfermedad ocular diabética llamada edema macular.
- Si tiene problemas en el hígado. Su doctor debería realizar análisis de sangre para verificar la función de su hígado antes de que comience el tratamiento con Avandamet.
- Si usted está embarazada o planea buscar un embarazo. Avandamet no debe ser utilizado durante el embarazo, ya que es desconocido si puede dañar su bebé aun no nacido. Usted debe conversar con su médico sobre la mejor manera de controlar su diabetes durante el embarazo. Si es una mujer premenopáusica sin períodos regulares, Avandamet puede incrementar sus

*Eduardo D. Camino*  
GSK Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado



chances de quedar embarazada. Consulte a su médico sobre opciones de control de natalidad mientras reciba Avandamet. Avise a su médico si queda embarazada tomando Avandamet.

- Si está amamantando o planea amamantar. No es conocido si Avandamet pasa a la leche materna. No debería utilizar Avandamet mientras amamanta.

Avise a su médico todas las medicaciones que usted está recibiendo, incluyendo aquellas de venta libre o suplementos herbales. Avandamet puede tener interacciones con otras medicinas, lo que puede llevar a una glucosa sanguínea alta o baja, o problemas cardíacos. Especialmente avísele si recibe:

- Insulina
- Cualquier medicina para la presión alta, colesterol elevado o insuficiencia cardíaca, o para prevenir una enfermedad coronaria o un accidente cerebrovascular.

#### ¿Cómo debo tomar Avandamet?

- Tome Avandamet exactamente como le fue indicado por su médico. Su doctor puede necesitar ajustar su dosis para mejorar el control de su azúcar en sangre.
- Tome Avandamet por vía oral y con las comidas.
- Avandamet puede ser indicado solo o en conjunto con otras medicaciones antidiabéticas.
- Puede llevar hasta 2 semanas para que Avandamet comience a disminuir el azúcar en sangre, y hasta 2 o 3 meses para obtener el efecto máximo esperado sobre su glucosa sanguínea.
- Si olvida una dosis de Avandamet, tómela tan rápido como lo recuerde, al menos que ya sea hora de su próxima dosis. Tome su próxima dosis a la hora usual. No tome doble dosis para compensar.
- Si usted toma altas dosis de Avandamet, llame a su doctor o a algún centro de toxicología de inmediato (puede ver los datos de contacto en la sección SOBREDOSIFICACION)
- Monitoree su glucosa en sangre regularmente, tal como le indique su médico.
- La dieta y el ejercicio pueden ayudarlo a utilizar mejor la glucosa en sangre.
- Su médico debe indicarle realizar análisis de sangre para verificar la función de su hígado y riñones antes de que inicie el tratamiento con Avandamet.
- Puede haber ocasiones en que necesite suspender el tratamiento con Avandamet por un breve período. Avise a su doctor si:
  - se siente enfermo, con vómitos severos, diarrea o fiebre, o si tomo mucho menos líquido que lo normal
  - va a realizarse un estudio de rayos x con inyección de contraste.
  - tiene una cirugía programada.

#### ¿Qué debo evitar mientras estoy en tratamiento con Avandamet?

No tome altas dosis de alcohol. Las altas dosis de alcohol pueden incrementar sus chances de tener una condición llamada acidosis láctica.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Avandamet?

Avandamet puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- Una aparición o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca. La rosiglitazona, una de las medicaciones que contiene Avandamet puede provocar que su cuerpo retenga líquidos extra, esto llevarla a un edema e incremento de peso. El exceso de líquido puede generar un empeoramiento o llevar a una insuficiencia cardíaca. Esto significa que su corazón no bombea la sangre en forma adecuada. Si usted tiene insuficiencia cardíaca severa, no puede iniciar el tratamiento con Avandamet. Si usted tiene insuficiencia cardíaca sintomática (como falta de aire o hinchazón) Avandamet no sería la medicación adecuada para usted. Llame a su médico si le aparece edema o retención de líquidos, especialmente en las rodillas o piernas; falta de aire; un incremento abrupto en el peso o cansancio.
- Infarto de miocardio. La rosiglitazona, una de las medicaciones que contiene Avandamet, puede incrementar el riesgo de problemas cardíacos relacionados con un mejor flujo de sangre al corazón. Estos incluyen posibles incrementos en el riesgo de dolor de pecho relacionado con el corazón (angina) o ataque cardíaco (infarto de miocardio). El riesgo de tener un infarto de miocardio puede incrementarse si se utiliza Avandamet en conjunto con insulina. Llame inmediatamente a su médico o diríjase a un centro de salud si usted presenta dolor en el pecho que dure varios minutos, aumento de presión en el pecho, dolor o malestar en los brazos, espalda, cuello, mandíbula o estómago.
- Retención de agua (edema). La rosiglitazona puede causar edema por retención de líquidos.

RA  
11/11

*Eduardo D. Caño*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Caño  
Director Técnico  
Argentina

- Incremento de peso. La rosiglitazona puede causar incremento de peso debido a una retención de líquidos.
- Problemas hepáticos. Es importante que su función hepática sea normal antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona. Llame a su médico de inmediato si tiene síntomas inexplicables como náuseas, vómitos, dolor de estómago, cansancio inusual, falta de apetito, orina oscura o un color amarillo en la piel o en la parte blanca de sus ojos.
- Edema macular (una enfermedad ocular de la diabetes, con edema en la parte posterior de sus ojos). Avise a su médico de inmediato ante cualquier cambio en su visión.
- Fracturas óseas, usualmente en las manos, brazos o pies, en mujeres. Hable con su médico para que le dé consejos sobre cómo mantener sus huesos sanos.
- Nivel disminuido de recuento de células rojas (anemia)
- Nivel disminuido de glucosa (hipoglucemia). Síntomas como mareo, temblor o hambre pueden significar que su glucosa está baja.
- Ovulación, que lleve a un embarazo, en mujeres premenopáusicas sin periodos regulares. En estas mujeres, la rosiglitazona puede incrementar sus chances de quedar embarazadas. Consulte a su médico sobre opciones de control de natalidad mientras reciba rosiglitazona.

Los efectos adversos más comunes de Avandamet incluyen:

- diarrea, náuseas y malestar estomacal. Estos efectos usualmente aparecen al inicio del tratamiento. Pueden mejorar si toma Avandamet con las comidas.
- Síntomas similares a un resfrío
- Cefalea
- Dolor en las articulaciones
- Mareos

Comuníquese con su médico ante la aparición de efectos adversos. Usted puede también reportar los efectos adversos a la ANMAT al Sistema Nacional de Farmacovigilancia ([www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)) y al laboratorio GlaxoSmithKline Argentina, al teléfono (011) 4725-8900.

#### PRESENTACIONES:

**Avandamet<sup>®</sup> 2 mg/500 mg** se presenta en envases con 28 y 56 comprimidos.

**Avandamet<sup>®</sup> 4 mg/500 mg** se presenta en envases con 28 comprimidos.

**Avandamet<sup>®</sup> 2 mg/1.000 mg** se presenta en envases con 28 y 56 comprimidos.

**Avandamet<sup>®</sup> 4 mg/1.000 mg** se presenta en envases con 28 comprimidos.

#### CONSERVACIÓN:

Conservar en un lugar seco a una temperatura inferior a los 30°C. Proteger de la luz.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

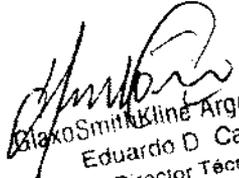
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.868.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

GDS22-IP119 / GDS23-IP120. CP

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°: .....

RA  
4/2/06

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado