



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1418

BUENOS AIRES, 04 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023956-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

9
2



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1418

Que a fojas 93 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLUDEX PLUS 1/500 - GLUDEX PLUS 2/500 - GLUDEX PLUS 4/500 / ROSIGLITAZONA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 1 mg - 500 mg; 2 mg - 500 mg; 4 mg - 500 mg, aprobada por Certificado N° 51.496 y Disposición N° 3525/04, propiedad de la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 52.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3525/04 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 18, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1418

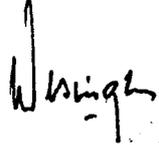
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.496 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023956-12-2

DISPOSICIÓN N° 1418

nc


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





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1418** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.496 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0380/11.-	Prospectos de fs. 2 a 52, corresponde desglosar de fs. 2 a 18.-

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

M. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

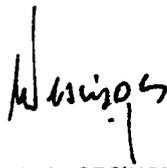
04 MAR 2013

Autorización N° 51.496 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-023956-12-2

DISPOSICIÓN N° **1 4 1 8**

nc


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

①

~

ORIGINAL

1418



GLUDEX PLUS 1/500 2/500 4/500

ROSIGLITAZONA - METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

ADVERTENCIA

La administración crónica de GLUDEX PLUS se halla asociada a retención hídrica que puede desencadenar insuficiencia cardíaca y a un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular isquémica (ictus e infarto de miocardio) con los consiguientes riesgos de vida. Por lo tanto, el uso de ROSIGLITAZONA debe indicarse solo si el beneficio del buen control metabólico de la diabetes supera a los riesgos mencionados y esta es la única alternativa disponible para el tratamiento de ese paciente en particular. Tampoco se recomienda el uso concomitante de GLUDEX PLUS con insulina, excepto casos especiales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Este tratamiento debe ser indicado y controlado en los tiempos apropiados únicamente por un profesional idóneo. Al paciente se le recomienda extrema precaución durante el uso de GLUDEX PLUS y estar atento ante cualquier manifestación adversa o fuera de lo común que advierta.

FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS

GLUDEX PLUS 1/ 500:

Cada comprimido recubierto contiene:

- ROSIGLITAZONA (Como ROSIGLITAZONA MALEATO) 1 mg
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

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

GLUDEX PLUS 2/ 500:

Cada comprimido recubierto contiene:

- ROSIGLITAZONA (Como ROSIGLITAZONA MALEATO) 2 mg
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Handwritten signature and 'Directo Técnico' stamp



Química Montpellier

DR. LEONARDO PIZO
APOBIBI

ORIGINAL

1418



GLUDEX PLUS 4/500:
Cada comprimido recubierto contiene:

ROSIGLITAZONA (Como ROSIGLITAZONA MALEATO) 4 mg

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

Excipientes: Croscarmellosa Sódica 7 mg, Estearato de Magnesio 10 mg, Almidón de Maíz 35 mg, Celulosa Microcristalina 95 mg, Lactosa 59 mg, Povidona 40 mg, Opadry H White (YS-30-18056) 18 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.15 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2.5 mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipoglucemiante oral para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (A10B)

INDICACIONES:

Este medicamento está indicado en los pacientes con diabetes tipo 2, quienes no logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con dieta, ejercicio y tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales esta contraindicada la pioglitazona o son intolerantes a ella.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

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

Accion Farmacologica:

La **ROSIGLITAZONA** es un hipoglucemiante oral perteneciente a la familia de las tiazolidinonas, que mejora el control glucémico optimizando la sensibilidad a la insulina. Es un agonista potente y altamente selectivo del receptor activador de la proliferación peroxisomal gamma (PPAR γ de sus siglas en inglés). Los PPAR γ se encuentran en los tejidos clave para la acción insulínica (músculo esquelético, hígado y especialmente el tejido adiposo), y su activación restaura la sensibilidad a la insulina, regula la glucemia, y reduce la inflamación local del tejido adiposo.

La **METFORMINA CLORHIDRATO** es una biguanida que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo tanto la glucosa plasmática basal como postprandial.

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

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad:

En un estudio de bioequivalencia y proporcionalidad de dosis llevado a cabo con la asociación **ROSIGLITAZONA MALEATO 4 mg** y **METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**, tanto la **ROSIGLITAZONA** como la **METFORMINA** fueron bioequivalentes al ser administradas en ayunas. En este estudio, se demostró la proporcionalidad de dosis de **ROSIGLITAZONA** en las formulaciones combinadas 1 mg/500 mg y 4 mg/500 mg. La administración de **GLUDEX PLUS 4 mg/500 mg** con los alimentos no determinó cambios en la exposición global (área bajo la curva AUC) de **ROSIGLITAZONA** ni de **METFORMINA**. Sin embargo, se registraron reducciones

QUIMICA MONTPELLIER S.A

GERMÁN PÉREZ ANDRÉS
Director Técnico



Dr. LEONARDO RIZZO
Apothecary

ORIGINAL

1418



en la concentración plasmática máxima (Cmax) de ambos componentes (22% para **ROSIGLITAZONA** y 15% para **METFORMINA**, respectivamente) y un retraso en el tiempo al Cmax (tmax) de ambos componentes (1,5 horas para **ROSIGLITAZONA** y 0,5 horas para **METFORMINA**, respectivamente). Estos cambios difícilmente tengan significación clínica. Cuando se administraron con los alimentos los parámetros farmacocinéticos tanto del componente **ROSIGLITAZONA** como del componente **METFORMINA** de la asociación **GLUDEX PLUS** resultaron similares a los de los dos fármacos administrados concomitantemente pero en comprimidos separados con alimentos.

ROSIGLITAZONA MALEATO. La biodisponibilidad oral absoluta de **ROSIGLITAZONA** es del 99%. El tmax se registró 1 hora después de la administración. La Cmax y el AUC se incrementaron en forma dosis dependiente dentro del rango de las dosis terapéuticas. La vida media de eliminación del fármaco (t½) fue independiente de la dosis administrada y se ubicó entre 3 y 4 horas.

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

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

METFORMINA CLORHIDRATO. El volumen aparente de distribución de la **METFORMINA** después de la administración de dosis orales únicas de 850 mg promedio 654 ± 358 litros. La **METFORMINA** se une en forma despreciable a las proteínas plasmáticas. Cuando se administra en dosis y esquemas usuales, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan dentro de 24-48 horas y generalmente son < 1 µg/ml. En estudios clínicos controlados, la Cmax de **METFORMINA** no excedió los 5 µg/ml, aun en dosis máximas.

Metabolismo y Excreción:
ROSIGLITAZONA MALEATO. La **ROSIGLITAZONA** es extensamente metabolizada y no se excreta la droga en forma inmodificada en la orina. Las principales vías metabólicas son N-demetilación e hidroxilación, seguidas por conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Los metabolitos circulantes tienen menos actividad que la droga madre y por lo tanto, no puede esperarse que presenten efectos farmacológicos. Los datos *in vitro* demostraron que **ROSIGLITAZONA** se metaboliza principalmente a través del Citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C8, contribuyendo el CYP2C9 como vía menor. Después de la administración oral o intravenosa de **ROSIGLITAZONA MALEATO** marcada con C14, aproximadamente el 64% y el 23% de la dosis fue eliminada por orina y por heces, respectivamente. La t½ del material relacionado con el [C14] se ubicó en un rango de 103 a 158 horas.

METFORMINA CLORHIDRATO. Los estudios con dosis únicas intravenosas en sujetos normales demostraron que la **METFORMINA** se excreta no modificada por orina y no sufre metabolismo hepático (no se identificaron metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, indicando que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la **METFORMINA**. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida se eliminó por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una t½ de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la t½ fue aproximadamente de 17,6 horas, indicando que la masa eritrocitaria podría ser un compartimento de distribución.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERRANDEZ OTERO
Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APOSADO

ORIGINAL

1418

FOLIO 5 DE ENTREVISTA

Subgrupos Poblacionales

Pacientes con deterioro de la función renal: En sujetos con función renal disminuida (de acuerdo con el clearance de creatinina), la t_{1/2} de **METFORMINA** se prolonga y la depuración renal disminuye en proporción al descenso del clearance de creatinina. Como la **METFORMINA** está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal, la administración de **GLUDEX PLUS** también está contraindicada en estos pacientes.

Pacientes con deterioro de la función hepática: El clearance de **ROSIGLITAZONA** no varió significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa en comparación con sujetos sanos. La t_{1/2} de **ROSIGLITAZONA** fue aproximadamente 2 horas más prolongada en pacientes con disfunción hepática en comparación con sujetos sanos. El tratamiento con **GLUDEX PLUS** no debe ser iniciado en pacientes que tienen evidencias de enfermedad hepática activa o incremento en los niveles basales de transaminasas séricas (GPT > 2.5 veces por encima del límite superior normal). No se realizaron estudios farmacocinéticos con **METFORMINA** en sujetos con insuficiencia hepática.

Población geriátrica: Los resultados de los análisis farmacocinéticos en este grupo no indicaron que la edad sea un factor que altere en forma significativa la farmacocinética de **ROSIGLITAZONA**. No obstante, algunos datos obtenidos en estudios farmacocinéticos con **METFORMINA CLORHIDRATO** indican que su clearance plasmático total se encuentra disminuido en pacientes de edad avanzada, y que la C_{max} se encuentra incrementada en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, los cambios en la farmacocinética de la **METFORMINA** relacionados con la edad se deberían principalmente a las variaciones en la función renal. El tratamiento con **METFORMINA** y en consecuencia, el tratamiento con **GLUDEX PLUS**, no debería iniciarse en pacientes mayores de 80 años, salvo que se demuestre que el clearance de creatinina no indique reducción de la función renal.

Género: Los resultados de los análisis farmacocinéticos demostraron que el clearance de **ROSIGLITAZONA** en pacientes mujeres fue aproximadamente un 6% más bajo en comparación con hombres que tenían el mismo peso corporal. En los estudios con la asociación **ROSIGLITAZONA/METFORMINA** no se observaron diferencias de eficacia en la respuesta vinculadas con el sexo. Los parámetros farmacocinéticos con **METFORMINA** entre sujetos normales y pacientes con diabetes tipo 2 no difirieron significativamente con relación al género. De modo similar, en estudios clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto de **METFORMINA** fue comparable en varones y mujeres.

Etnia: Los resultados de un análisis farmacocinético incluyendo sujetos blancos, negros, y de otras etnias no evidenciaron efectos de la misma sobre los parámetros farmacocinéticos de **ROSIGLITAZONA**. No se han realizado estudios sobre la farmacocinética de la **METFORMINA** en relación con la etnia. En estudios clínicos controlados con **METFORMINA CLORHIDRATO** en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto terapéutico fue comparable en pacientes blancos, negros e hispanos.

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

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según el criterio médico al cuadro clínico del paciente. La elección de la dosis de **GLUDEX PLUS** debe basarse en las dosis usuales de **ROSIGLITAZONA** y/o **METFORMINA**. Las siguientes recomendaciones acerca del uso de **GLUDEX PLUS** se basan en la experiencia clínica con el tratamiento combinado de **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA**.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ CHEPO
Director General



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO

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

Debe esperarse el tiempo suficiente para obtener una respuesta terapéutica adecuada. Para determinar la respuesta al tratamiento con **GLUDEX PLUS** debe determinarse la glucosa plasmática en ayunas. Después de incrementar la posología de **METFORMINA** es recomendable titular la dosis si el paciente no alcanza un control adecuado después de 1-2 semanas. Después de un incremento en la posología de **ROSIGLITAZONA** es recomendable titular la dosis si el paciente no logra un control adecuado después de 8-12 semanas.

Recomendaciones posológicas:

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

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

Cuando debe cambiarse el tratamiento combinado con comprimidos de ROSIGLITAZONA y METFORMINA, la dosis inicial usual de **GLUDEX PLUS** es equivalente a la dosis de los fármacos que el paciente estaba recibiendo.

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

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

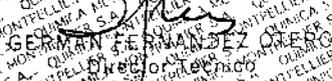
Poblaciones específicas:

No se recomienda el uso de **GLUDEX PLUS** durante el embarazo ni en pacientes pediátricos, puesto que su seguridad y eficacia en estas poblaciones no ha sido establecida. (Ver PRECAUCIONES).

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial y de mantenimiento de **GLUDEX PLUS** debe ser conservadora considerando que en esta población es frecuente que la función renal se encuentre disminuida. Los ajustes posológicos deberán ser efectuados de acuerdo con la función renal.

Generalmente, en pacientes debilitados y mantenidos no se recomienda administrar dosis máximas de **GLUDEX PLUS**. Es necesario el monitoreo de la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada con **METFORMINA**, particularmente en pacientes de edad avanzada. El tratamiento con **GLUDEX PLUS** no debe ser iniciado en pacientes con evidencias clínicas de enfermedad hepática activa ni en pacientes con incrementos en los niveles séricos de transaminasas (GPT >2,5 por encima del límite superior normal al iniciar el tratamiento). Es recomendable controlar las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS** y luego en forma periódica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.


 GERARDO FERNÁNDEZ OJEDA
Director Técnico


Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.


 DR. LEONARDO RIZZO
FARMACIA

Tabla 1. Dosis inicial de **GLUDEX PLUS**

Antes del tratamiento	Dosis inicial usual de GLUDEX PLUS	
Dosis diaria total	Concentraciones del comprimido	Número de comprimidos
Metformina*		
1000 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido 2 veces por día
2000 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido más 500 mg de Metformina 2 veces por día
Rosiglitazona		
4 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido 2 veces por día
8 mg/día	4 mg/500 mg	1 comprimidos 2 veces por día

*En los pacientes tratados con dosis de **METFORMINA** entre 1000 y 2000 mg/día la iniciación del tratamiento con **GLUDEX PLUS** requiere la individualización del tratamiento

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula:

Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (Clase III o IV según clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York - NYHA).

Pacientes con enfermedad o disfunción renal que cursen por ejemplo con niveles séricos de creatinina >1.5 mg/dl - varones - o >1.4 mg/dl - mujeres - o exhiban un clearance de creatinina anormal.

Pacientes que cursen situaciones de hipoxia tisular, por ejemplo derivadas de situaciones clínicas como shock, infarto agudo de miocardio, sepsis, anemia crónica, insuficiencia respiratoria o hepática (VER ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS

ROSIGLITAZONA MALEATO

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

Las tiazolidindionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca. Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, la expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por la precarga hechos que pueden precipitar o exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva. Muy raramente la retención de líquidos puede presentarse como un aumento rápido y excesivo de peso. Debe vigilarse estrictamente la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes que estén en riesgo de presentar esta entidad patológica y particularmente aquellos que estén bajo tratamiento concomitante con insulina. Por ello, los pacientes a quienes se les administra **ROSIGLITAZONA** requieren un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, de la presión arterial, o de disnea y/o edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción inmediata de la dosis y/o la suspensión de la droga.

Como resultado de estudios de revisión y metaanálisis, se ha sido atribuida a la **ROSIGLITAZONA** (y a diferencia de la pioglitazona) un incremento leve pero significativo del riesgo de ocasionar en los pacientes tratados fenómenos isquémicos tales como icterus o infarto agudo de miocardio con el consiguiente riesgo de vida. A pesar de que dichos estudios no han mostrado que se incremente la mortalidad global ante el uso del fármaco, no se recomienda su uso.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ GONZALEZ
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
RODOLFO

ORIGINAL

1418



en cualquier paciente diabético excepto aquellos en los cuales el beneficio del buen control metabólico (única opción frente a otras alternativas) supere al riesgo de estos eventos. Al igual que otras tiazolidinonas, la **ROSIGLITAZONA** puede inducir el reinicio de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, existiendo la posibilidad de que queden embarazadas si no se utiliza un medio anticonceptivo adecuado. Aunque en estudios preclínicos se ha observado un desequilibrio hormonal, la significancia clínica de estos hallazgos no es conocida. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con la medicación.

Una revisión de los datos de seguridad del estudio **ADOPT** (A Diabetes Outcome and Progression Trial) indican un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con **ROSIGLITAZONA** en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclámid. El incremento del número de fracturas asociado al tratamiento con **ROSIGLITAZONA** solo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres respecto a placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superior e inferior. Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos antidiabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de los todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas. El edema de mácula ha sido reportado en algunos pacientes diabéticos que tomaban **ROSIGLITAZONA** u otra tiazolidinona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, que fue diagnosticada durante el examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes tenían edema periférico cuando el edema macular fue diagnosticado. Algunos pacientes tuvieron mejoría del edema macular después de la discontinuación de la tiazolidinona. Es importante entonces, que los pacientes diabéticos sean sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos.

METFORMINA CLORHIDRATO

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, aunque sería que puede ocurrir por acumulación de **METFORMINA** durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS**. Cuando ocurre es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica puede ser desencadenada por ciertas condiciones fisiopatológicas, incluyendo la propia diabetes mellitus, o cuando existe hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia. Se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, disturbios electrolíticos con incremento del anión gap, e incremento de la relación lactato/piruvato. Cuando la **METFORMINA** está implicada, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de droga >5 µg/ml.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes tratados con **METFORMINA** es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1.000 pacientes-año con aproximadamente 0,015 casos fatales/1.000 pacientes-año). Los casos reportados ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, afectación renal intrínseca e hipoperfusión renal, en asociación con situaciones médico-quirúrgicas y tratamientos farmacológicos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo mucho mayor de sufrir acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica, en consecuencia, puede reducirse significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes tratados con **GLUDEX PLUS** y utilizando la mínima dosis efectiva del producto. No se recomienda iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS** en pacientes de más de 80 años ya estos pacientes son más susceptibles de padecer disfunción renal, salvo que el clearance de creatinina demuestre lo contrario; si aun así se administrase **GLUDEX PLUS** su función renal deberá ser cuidadosamente monitoreada.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMAN ESPINOSA DE VIZCARRA
Directora Ejecutiva



Química Montpellier S.A.

LEONARDO RIZZO
AFONSO



GLUDEX PLUS deberá ser discontinuado en situaciones clínicas que se asocien con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Considerando que la función hepática puede limitar significativamente la depuración de lactato, se recomienda evitar el uso de **GLUDEX PLUS** en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se recomienda evitar la ingesta de alcohol, ya que el alcohol potencia los efectos de la **METFORMINA** sobre el metabolismo del lactato. **GLUDEX PLUS** deberá ser siempre discontinuado temporariamente antes de la administración intravascular de medios de contraste durante estudios radiológicos y/o procedimientos quirúrgicos (ver PRECAUCIONES).

El comienzo de la acidosis láctica puede vincularse con síntomas no específicos como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y molestia abdominal no específica. Puede asociarse con hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes en casos de acidosis más marcadas. La ocurrencia tardía de síntomas gastrointestinales (que suelen ser comunes al inicio de la terapia con **METFORMINA**) podría deberse a acidosis láctica o vincularse con otra enfermedad grave puesto que una vez que el paciente se encuentra estabilizado en un nivel posológico con **GLUDEX PLUS**, es poco probable que estos sean ocasionados por la droga. El paciente y su médico deben estar atentos ante la posible importancia de dichos síntomas y el paciente deberá ser advertido acerca de la importancia de notificar al médico inmediatamente en caso de la aparición de los mismos. Se debería sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetoniuria y cetonemia).

En estas circunstancias, **GLUDEX PLUS** debe suspenderse hasta que la situación mejore. Puede resultar de utilidad la determinación de electrolitos séricos, glucemia y, si están indicados, pH sanguíneo, niveles de lactato e incluso los niveles de **METFORMINA** en sangre. Las determinaciones de niveles plasmáticos de lactato venoso en ayunas sobre el límite superior normal pero menores a 5 mmol/l en pacientes que reciben **GLUDEX PLUS** no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden explicarse por otros mecanismos, como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en la manipulación de las muestras.

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

PRECAUCIONES

GLUDEX PLUS deberá ser administrado con suma precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos que recibieron **ROSIGLITAZONA** 8 mg/día durante 8 semanas, se observó un incremento significativo del volumen plasmático medio en comparación con placebo. Como otras tiazolidinedionas, **ROSIGLITAZONA** puede ocasionar retención de fluidos y exacerbar o inducir insuficiencia cardíaca congestiva. De la misma forma se ha registrado aumento de peso dosis-dependiente en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. El mecanismo del aumento de peso es poco claro pero probablemente se relacione en parte con retención de fluido. Por ello, todo paciente tratado con **GLUDEX PLUS** debe ser vigilado estrictamente en su peso y en la esfera cardiovascular ante la aparición eventual de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y de isquemia (ver ADVERTENCIAS).

Cuando se usa **GLUDEX PLUS** se debe explicar a los pacientes y a sus familiares los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento así como las condiciones que predisponen a este desarrollo. Los episodios de hipoglucemia en pacientes tratados pueden presentarse cuando la

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OCEBO
Director Técnico



Montpellier

Química Montpellier S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO

ORIGINAL

1418



ingesta calórica es deficiente cuando un ejercicio extenuante no es compensado por suplementación calórica, o durante el uso concomitante de otros agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas o insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, aquellos con insuficiencia adrenal o hipofisaria o intoxicación alcohólica, son particularmente susceptibles. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada, y en pacientes tratados con fármacos bloqueantes beta adrenérgicos. Si un paciente estabilizado con un esquema anti-diabético atraviesa situaciones de estrés como cuadros febriles, traumas, infecciones o intervenciones quirúrgicas puede ocurrir una pérdida temporal de control de la glucemia. En estas situaciones puede ser necesario suspender **GLUDEX PLUS** y administrar transitoriamente insulina. Una vez superado el episodio agudo podrá reinstituirse el tratamiento con **GLUDEX PLUS**.

El tratamiento con **ROSIGLITAZONA**, al igual que otras tiazolidinedionas y **METFORMINA** puede inducir ovulación en mujeres premenopáusicas que ya no tienen ovulación, por ello cuando se usa **GLUDEX PLUS** en pacientes premenopáusicas se les debe informar de la eventualidad de quedar embarazadas y eventualmente de usar medidas anticonceptivas si no desean el embarazo. En caso de registrarse disfunciones menstruales no esperadas, deberá evaluarse la continuación del tratamiento con **GLUDEX PLUS**.

En pacientes postmenopáusicas que reciban **GLUDEX PLUS** se deberán efectuar controles periódicos de la densidad mineral ósea y eventualmente prevenir o tratar la osteoporosis.

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular en las experiencias post-comercialización con **ROSIGLITAZONA**. Se recomienda, por lo tanto, el control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con **GLUDEX PLUS**. Este no debe iniciarse si los niveles basales de las enzimas son elevados (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior normal) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Tras iniciar el tratamiento con **GLUDEX PLUS**, se recomienda el control cada 6 meses durante el primer año y luego anualmente. Si durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS** se registran incrementos de los niveles de ALT 3 veces por encima del límite superior normal, se deben volver a evaluar estos tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen 3 veces por encima del límite superior normal, el tratamiento debe ser interrumpido. Si se presentaran síntomas de disfunción (náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, fatiga u orina oscura injustificada), deberán controlarse las enzimas hepáticas. Si se observa ictericia, interrumpir el tratamiento. **GLUDEX PLUS** no debe ser utilizado en pacientes con afectación hepática sin un adecuado análisis riesgo-beneficio dado que algunas alteraciones de la función hepática se asocian con acidosis láctica.

En pacientes ancianos tratados con **GLUDEX PLUS** debe establecerse la dosis mínima requerida para un adecuado control de la glucemia, ya que estos generalmente presentan función renal disminuida.

En pacientes con enfermedad renal o ancianos mayores de 80 años **GLUDEX PLUS** no debe ser administrado en dosis máximas, asimismo se deberá efectuar el monitoreo constante de la función renal mediante la creatinina sérica, ya que la **METFORMINA** se excreta principalmente por vía renal y el riesgo de acumulación y de acidosis láctica es mayor en estos. **GLUDEX PLUS** debe ser discontinuado si empeora la disfunción renal y aquellos que presenten un clearance de creatinina superior al normal para su edad directamente no deben recibir **GLUDEX PLUS**. (Ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**).

En pacientes que requieren la administración intravascular de material iodado de contraste se debe discontinuar temporariamente **GLUDEX PLUS**, ya que dichas sustancias pueden producir alteraciones agudas de la función renal y se han reportado casos de acidosis láctica en estas situaciones. De la misma forma, este producto debe ser suspendido transitoriamente en pacientes que deban ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores) puesto que será sometido a restricciones en la ingesta hídrica y esta pueda alterar la función renal.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.



Quimica Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APR 2008

ORIGINAL

1418



En estas situaciones un esquema práctico es suspender **GLUDEX PLUS** 48 horas antes del procedimiento y readministrarlo 48 horas después de efectuado, previa reevaluación de la función renal.

Diferentes condiciones vinculadas con hipoxemia (como colapso cardiovascular, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, etc.) se han asociado con acidosis láctica y azoemia prerenal. Cuando alguno de estos eventos ocurre en pacientes que están recibiendo **GLUDEX PLUS**, el tratamiento con esta medicación debe ser suspendido.

Durante el tratamiento con **GLUDEX PLUS** debe controlarse la glucemia en ayunas en forma periódica y realizar determinaciones de HbA1c para evaluar la respuesta al tratamiento. Si un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlado desarrolla alteraciones en las pruebas de laboratorio o alguna enfermedad clínica (aunque sea una enfermedad leve y no definida) debe ser inmediatamente evaluado para descartar cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir la determinación de electrolitos séricos, glucemia, pH, lactato, piruvato y niveles séricos de **METFORMINA**. Si se evidencia acidosis debe interrumpirse el tratamiento con **GLUDEX PLUS** y efectuar las correcciones pertinentes.

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

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

En los estudios clínicos controlados se observó disminución de hemoglobina, del hematocrito y del recuento de glóbulos blancos principalmente durante los tres primeros meses después de iniciar el tratamiento con **ROSIGLITAZONA** o tras el incremento de su dosis. Estas variaciones hematológicas podrían estar relacionadas con el aumento del volumen plasmático inducido por **ROSIGLITAZONA**.

Durante el tratamiento con **METFORMINA** se ha observado en aproximadamente el 7% de los pacientes una disminución de los niveles séricos de Vitamina B12 sin manifestaciones clínicas. No obstante se sugiere realizar un control anual hematológico para prevenir una anemia megaloblástica.

El uso de **GLUDEX PLUS** se halla enmarcado bajo un Plan de Minimización de Riesgos. Por consiguiente, todo paciente que reciba **GLUDEX PLUS** deberá efectuar, antes y durante el tratamiento controles periódicos de las funciones orgánicas mediante un examen clínico y de laboratorio. Se sugiere lo siguiente:

- A nivel cardiovascular: rutina cada 6 meses; interrogatorio, examen físico y ECG; examen anual, ecocardiograma y perfil lipídico.
- A nivel óseo principalmente en pacientes mujeres: examen anual; interrogatorio, examen físico y Rx- densitometría de muñeca.
- A nivel hepático: examen anual, interrogatorio, examen físico y hepatograma.
- A nivel renal: examen anual, interrogatorio, examen físico, creatinemia y clearance de creatinina (teórico y real).

Interacciones medicamentosas:

Principios activos de **GLUDEX PLUS entre sí:** La administración concomitante de **ROSIGLITAZONA** (2 mg dos veces al día) y **METFORMINA** (500 mg dos veces al día) en voluntarios sanos durante 4 días no tuvo efecto sobre sus respectivas farmacocinéticas, las cuales no son diferentes de las de cada droga por separado. A nivel farmacodinámico es dable observar una potenciación de efectos (debido a la participación de mecanismos de acción diferentes de

Química Montpellier S.A.
GERMAN BERNARDO JIÉRO



Química Montpellier S.A.
LEONARDO ORIZZO

ORIGINAL

1418



cada fármaco) que se traduce clínicamente como un mejor control metabólico con la asociación que con cada componente por separado.

Otras drogas antidiabéticas: En general los principios activos de **GLUDEX PLUS** no alteran significativamente la farmacocinética de otros antidiabéticos como acarbosa, sulfodrogas o inhibidores DPP-IV. Su uso combinado en pacientes resistentes a las primeras líneas de tratamiento puede mejorar significativamente el control metabólico.

Drogas que producen hipoglucemia: Ciertos fármacos pueden alterar el control de la glucemia. Entre estas drogas se incluyen las tiazidas y otros diuréticos, los corticosteroides, las fenotiazinas, las hormonas tiroideas, la hormona de crecimiento, los estrógenos y contraceptivos orales, la fenitoina, el ácido nicotínico, los agentes simpaticomiméticos, los beta bloqueantes, los bloqueantes de los canales del calcio, las quinolonas y la isoniazida. Cuando se administren estas drogas a pacientes tratados con **GLUDEX PLUS** se recomienda controlar estrictamente la glucemia.

Etanol: La ingesta de alcohol puede provocar un mal control metabólico y disglucemia en pacientes diabéticos, asimismo puede predisponer a la acidosis láctica en pacientes tratados con **METFORMINA**. Por ello, su ingesta debe ser evitada bajo tratamiento con **GLUDEX PLUS** (ver ADVERTENCIAS).

Interacciones de ROSIGLITAZONA MALEATO

Drogas metabolizadas por el CYP3A4: los estudios realizados *in vitro* sugieren que **ROSIGLITAZONA** no inhibe las principales isoenzimas P450 a las concentraciones usadas clínicamente. Los datos obtenidos *in vitro* han demostrado que **ROSIGLITAZONA** se metaboliza principalmente a través del CYP2C8, y en menor grado a través del CYP2C9. La administración de **ROSIGLITAZONA** (4 mg dos veces por día) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina ni de los contraceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona).

Digoxina: La dosificación oral repetida de **ROSIGLITAZONA** (8 mg una vez al día) durante 14 días no altero la farmacocinética de la digoxina (0,375 mg una vez al día) en voluntarios sanos.

Ranitidina: El pretratamiento con ranitidina (150 mg dos veces al día durante 4 días) no altero la farmacocinética de las dosis simples ni orales ni intravenosas de **ROSIGLITAZONA** en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de **ROSIGLITAZONA** oral no se ve alterada en condiciones acompañadas por aumento en el pH gastrointestinal.

Warfarina: La dosificación repetida con **ROSIGLITAZONA** no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de estado estable de los enantiómeros de warfarina.

Interacciones de METFORMINA CLORHIDRATO

Agentes de contraste yodados: estas sustancias por su alta osmolaridad pueden ocasionar una insuficiencia renal transitoria con disminución de la secreción tubular de **METFORMINA** con el consiguiente riesgo de acidosis láctica. Por ello, todo paciente que deba realizar un estudio contrastado deberá suspender transitoriamente la ingesta de **GLUDEX PLUS** (ver PRECAUCIONES).

Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal, por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, tramitreno, trimetoprima, y vancomicina, pueden interactuar con **METFORMINA** por competición por el sistema de transporte tubular renal de bases. En los estudios de interacción entre **METFORMINA** y cimetidina oral, se registró un aumento en la C_{max} y en el AUC de la primera del 60% y del 40% respectivamente, sin cambios en la t_{1/2}. Por el contrario, **METFORMINA** no tuvo efecto sobre la farmacocinética de cimetidina. Aunque estas interacciones son en su mayoría teóricas (excepto para la cimetidina), se recomienda el monitoreo y el ajuste de dosis cuando se indiquen concomitantemente alguno de estos fármacos y **GLUDEX PLUS**.

Drogas de alta unión proteica: La **METFORMINA** no presenta unión a las proteínas.

Química Montpellier S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



Química Montpellier
DR. LEONARDO RIZZO
RFP 249/90



plasmáticas y por lo tanto, es poco probable que tenga interacciones con fármacos de unión extensa como salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos, sulfodrogas, anticoagulantes orales, benzodiazepinas, sulfonamidas y cloranfenicol. Por ejemplo, las farmacocinéticas de METFORMINA y de ibuprofeno no se modificaron cuando estos fármacos se administraron concomitantemente en estudios de interacción con dosis únicas.

Furosemida: La administración de dosis únicas de furosemida y METFORMINA juntas incrementó la Cmax y el AUC de la última en un 22% y en un 15% respectivamente, sin ocasionar cambios significativos de su clearance renal. En cambio, la Cmax, el AUC y la t1/2 de furosemida se redujeron un 31%, un 12% y un 32%, sin afectarse significativamente el clearance renal del diurético. No se dispone de información sobre la interacción de METFORMINA y furosemida cuando se coadministran en forma crónica.

Nifedipina: Un estudio con dosis únicas de METFORMINA-nifedipina en voluntarios sanos demostró que la nifedipina incrementó la Cmax y el AUC de METFORMINA en plasma en un 20% y 9%, respectivamente. También incrementó la cantidad excretada en orina sin modificar el tmax y la t1/2. La nifedipina parece incrementar la absorción de METFORMINA, mientras que la METFORMINA presenta mínimos efectos sobre la nifedipina.

Propranolol: En voluntarios sanos, la farmacocinética de la METFORMINA y del propranolol no se modifica por la coadministración.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Hematológicas: se registraron reducciones de la hemoglobina y del hematocrito en forma dosis dependiente en pacientes tratados con ROSIGLITAZONA (descensos en estudios individuales de hasta 1.0 g/dl de la hemoglobina y de hasta un 3.3% en el hematocrito). El curso temporal y la magnitud de las reducciones fueron similares en pacientes tratados con una combinación de ROSIGLITAZONA y otros agentes hipoglucemiantes o ROSIGLITAZONA como monoterapia. Los niveles pre-tratamiento de hemoglobina y hematocrito fueron menores en los pacientes que recibieron la asociación y podrían haber contribuido en la mayor incidencia de anemia exhibido por este grupo. También se reportaron reducciones en el recuento de glóbulos blancos en pacientes tratados con ROSIGLITAZONA. Las reducciones en los parámetros hematológicos podrían estar relacionadas con el incremento del volumen plasmático observado durante el tratamiento con ROSIGLITAZONA. En trabajos controlados de 29 semanas de duración con METFORMINA, se registró una reducción de niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, aproximadamente en el 7% de los pacientes. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de B12 a partir del complejo B12-factor intrínseco, raramente se asocia con anemia y se revierte rápidamente discontinuando el tratamiento con METFORMINA o aportando suplementos de vitamina B12.

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

Niveles de transaminasas séricas: en estudios clínicos realizados en 4.598 pacientes tratados con ROSIGLITAZONA no se registraron evidencias de hepatotoxicidad inducida ni elevaciones en los niveles de ALT. En estudios controlados, un 0.2% de los pacientes tratados con ROSIGLITAZONA presentaron elevaciones reversibles de ALT >3 por encima del límite superior normal en comparación con un 0.2% con placebo y 0.5% con fármacos activos comparativos. Se registró hiperbilirrubinemia en un 0.3% de los pacientes tratados con ROSIGLITAZONA en comparación con un 0.9% en pacientes tratados con placebo y un 1% en pacientes tratados con fármacos activos comparativos. En los trabajos clínicos pre-aprobación del producto, no se registraron reacciones de idiosincrasia con la droga capaces de determinar insuficiencia hepática. En los estudios post comercialización con ROSIGLITAZONA se reportaron elevaciones de las enzimas hepáticas tres o más veces por encima del límite normal y hepatitis.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Química Montpellier S.A.

CELANO FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO

ORIGINAL

0418

FOLIO 14 DE ENTADAS

Toxicología animal:

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

Carcinógenesis, Mutagénesis, Alteración de la fertilidad:

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

ROSIGLITAZONA MALLEATO

Carcinógenesis: se llevó a cabo una investigación de carcinógenesis durante dos años en ratones Charles River CD-1 administrando dosis de 0,4, 1,5 y 6 mg/kg/día de **ROSIGLITAZONA** en la dieta (la dosis superior es equivalente a aproximadamente 12 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). La **ROSIGLITAZONA** no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones a dosis >1,5 mg/kg/día. La **ROSIGLITAZONA** no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones a dosis >1,5 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En ratas, hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos del tejido adiposo (lipomas) a dosis >0,3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideran debidos a la sobrestimulación farmacológica continua del tejido adiposo.

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

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

METFORMINA CLORHIDRATO

Carcinógenesis: ensayos a largo plazo en ratas durante 104 semanas y en ratones durante 91 semanas, incluyendo dosis de 900 mg/kg/día y 1.500 mg/kg/día, no revelaron efectos carcinogénicos, ni potenciales efectos generadores de tumores. Hubo sin embargo un aumento de la incidencia de pólipos de estroma uterino en ratas tratadas con dosis de 900 mg/kg/día.

Mutagénesis: Los tests *in vitro* no demostraron potencial mutagénico.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Química Montpellier S.A.

GERMAN FERNANDEZ GONZALEZ
Directo Técnico



DR. LEONARDO RIZZO
APR 2002

ORIGINAL

1418



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

Embarazo:

Considerando que el aumento de la glucemia durante el embarazo puede asociarse con mayor incidencia de malformaciones congénitas así como también con mayor morbilidad y mortalidad, la mayoría de los expertos recomiendan el uso de insulina como monoterapia durante el embarazo para mantener la glucemia lo más cerca de los niveles normales que sea posible. **GLUDEX PLUS** no debe ser utilizado durante el embarazo salvo que los beneficios esperados justifiquen los riesgos potenciales para el feto. No existen estudios con **GLUDEX PLUS** en animales ni en mujeres embarazadas. Los siguientes datos fueron obtenidos en base a los estudios realizados con **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA** en forma individual. No hubo efecto sobre la implantación ni sobre el embrión durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA** en etapas tempranas del embarazo en ratas, pero el tratamiento durante la gestación media tardía estuvo asociado con muerte fetal y retardo del crecimiento, tanto en ratas como en conejos. No se observó teratogenicidad con dosis de hasta 3 mg/kg en ratas y de 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). **ROSIGLITAZONA** provocó patología placentaria en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento de ratas durante la gestación hasta la lactancia redujo el tamaño de las crías, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal con retardo del crecimiento, de carácter reversible después de la pubertad. Para los efectos sobre la placenta, el embrión/feto y la descendencia, las dosis sin efectos fueron 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estos niveles sin efecto son aproximadamente equivalentes a 4 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada.

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

Lactancia:

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

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia y el tipo de reacciones adversas reportadas en los trabajos clínicos controlados de 26 semanas de duración con la asociación **GLUDEX PLUS** se muestran en la Tabla 2.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. LEONARDO RIZZO
April 22, 99

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

	Placebo (n=601) %	Rosiglitazona (n=2,526) %	Metformina (n=225) %	Rosig/Mett (n=338) %
Infecciones respiratorias superiores	8,7	9,9	8,9	16,0
Injuria	4,3	7,6	7,6	8,0
Cefalea	5,0	5,9	8,9	6,5
Dolor dorsal	3,8	4,0	4,0	5,0
Hiperglucemia	5,7	3,9	4,4	2,1
Fatiga	5,0	3,6	4,0	5,9
Sinusitis	4,5	3,2	5,3	6,2
Diarrea	3,3	2,3	15,6	12,7
Infección viral	4,0	3,2	3,6	5,0
Artralgia	4,0	3,0	2,2	5,0
Anemia	0,7	1,9	2,2	7,1

Los informes de hipoglucemia en pacientes tratados con ROSIGLITAZONA y dosis máximas de METFORMINA durante el tratamiento combinado fueron más frecuentes que cuando los pacientes recibieron ROSIGLITAZONA o METFORMINA como monoterapia. En los estudios doble-ciego se informó una incidencia de hipoglucemia del 3,0% en pacientes tratados con ROSIGLITAZONA en combinación con dosis máximas de METFORMINA frente al 1,3% en pacientes tratados con METFORMINA como monoterapia, al 0,6% en pacientes tratados con ROSIGLITAZONA como monoterapia o al 0,2% en los tratados con placebo. Un número reducido de pacientes tratados con ROSIGLITAZONA presentaron anemia y edema. Estos efectos adversos fueron generalmente leves a moderados en severidad y no requirieron la discontinuación del tratamiento con ROSIGLITAZONA. Se reportó edema en 4,8% de los pacientes tratados con ROSIGLITAZONA en comparación con 1,3% con placebo, y 2,2% con METFORMINA como monoterapia y 4,4% con ROSIGLITAZONA en combinación con dosis máximas de METFORMINA. Los tipos de eventos reportados con ROSIGLITAZONA más METFORMINA fueron similares a los informados durante la administración de ROSIGLITAZONA como monoterapia. Los informes de anemia (7,1%) fueron mayores en pacientes tratados con la combinación ROSIGLITAZONA y METFORMINA en comparación con la monoterapia con ROSIGLITAZONA. Los bajos niveles pre-tratamiento en las determinaciones del hemoglobina/hematocrito en los pacientes admitidos en los trabajos clínicos que recibieron tratamiento combinado podrían haber determinado la elevada incidencia de anemia en estos estudios. En estudios dobleciego de 26 semanas de duración, se reportó edema con una frecuencia más alta que en los estudios en los cuales se asoció ROSIGLITAZONA con insulina (insulina, 5,4% y ROSIGLITAZONA en combinación con insulina, 14,7%). En las experiencias postcomercialización con ROSIGLITAZONA se informaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la expansión de volumen (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, y derrame pleural).

SOBREDOSIFICACION

Los datos de sobredosis en humanos son limitados. En estudios realizados en voluntarios se administraron dosis orales únicas de ROSIGLITAZONA de hasta 20 mg siendo bien toleradas. Después de la ingesta de hasta 85 gramos de METFORMINA CLORHIDRATO no se registró hipoglucemia, aunque en algunas circunstancias se informaron episodios de acidosis láctica. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
 GERMAN FERNANDEZ OTERO
 Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
 DR. LEONARDO RIZZO
 Responsable



con los Centros de Toxicología.

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

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

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

Tratamiento: en caso de sobredosificación, deberá instituirse un tratamiento de soporte adecuado de acuerdo con el estado clínico del paciente. La **METFORMINA** es dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodíalisis puede ser útil para remover la **METFORMINA** acumulada en pacientes en los que se sospecha una sobredosis.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Sr. Paciente:

Ud. recibe **GLUDEX PLUS** pues su médico considera que se trata de una alternativa válida y certera para el control metabólico de su enfermedad. Debe comprender que por ello es la mejor opción terapéutica que le eligieron pues han fracasado otras. Sepa también que el producto se halla bajo observación de la Agencia Nacional del Medicamento, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) pues se han reportado efectos adversos serios aunque en pocos pacientes que hacen menos segura esta medicación.

Son efectos adversos serios identificados del medicamento: Retención hídrica con posibilidad de edemas y agravamiento de insuficiencia cardíaca previa (mas aun si se establece una terapia concomitante con Insulina). Hipoglucemia. Acidosis láctica.

Son efectos adversos no serios identificados del medicamento: Aumento de peso. Dolor de cabeza. Anemia. Diarrea. Dolor abdominal.

Son efectos adversos potenciales pero que merecen su consideración: Mayor riesgo de padecer fenómenos cardiovasculares isquémicos como infarto o accidente cerebrovascular.

Daño hepático. Agravamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con mayor riesgo de fracturas espontáneas de muñeca.

La observación de este medicamento se desarrolla mediante un Plan de Minimización de Riesgos que comprende:

Su información (y eventualmente la de sus familiares) de los riesgos del tratamiento con **ROSIGLITAZONA** y **METFORMINA** a través del texto que está leyendo.

La discusión de esta información con su médico tratante.

La dispensa de este medicamento exclusivamente bajo receta archivada y sin la posibilidad de adquirirlo sin una nueva receta médica.

El cumplimiento de los exámenes clínicos y de laboratorio periódicos que su médico le indique.

La comunicación de todo eventual efecto adverso que pueda padecer bajo el tratamiento, sea a su médico, a Química Montpellier SA, o a la ANMAT.

La comunicación de un evento a Química Montpellier SA puede realizarse por fax +5411-4127-0139, o a través del correo electrónico: info@montpellier.com.ar a las 24 hs.

La comunicación de un evento a la ANMAT puede realizarse por Hoja Amarilla remitida a Av. de Mayo 869, piso 11, CP AAD1084 Buenos Aires, fax +5411-4340-0866, a través del correo electrónico: snivg@anmat.gov.ar o por formulario electrónico disponible en la página web: <http://www.anmat.gov.ar>

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO

Director Técnico



Montpellier

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DI. LEONARDO RIZZO

Apéndice 2

ORIGINAL

1418



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30° C)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Germán Fernández Otero, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.496

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

Fecha de última revisión: / /

[Handwritten signature]

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
Director Técnico



Química Montpellier S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
Aprobado