



"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° 3544

BUENOS AIRES, 19 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004808-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q.E I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSIGLIT-MET / ROSIGLITAZONA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2mg/500mg - 4mg/500mg; aprobada por Certificado N° 52.183.

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.



"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° 3544

Que a fojas 141 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROSIGLIT-MET / ROSIGLITAZONA - METFORMINA, aprobada por Certificado N° 52.183 y Disposición N° 2709/05, propiedad de la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q.E I., cuyos textos constan de fojas 80 a 91, para los rótulos y de fojas 2 a 79, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2709/05 los rótulos autorizados por las fojas 80 a 83 y los prospectos autorizados por las fojas 2 a 27, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

51
[Handwritten signature]



"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° **3544**

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° 52.183 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° 1-0047-0000-004808-11-2

DISPOSICION N° **3544**

js

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. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3.5.4.4**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.183 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q.E I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2709/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015594-04-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6117/07.-	Rótulos de fs. 80 a 91, corresponde desglosar de fs. 80 a 83. Prospectos de fs. 2 a 79, corresponde desglosar de fs. 2 a 27.-

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



"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 DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q.E I., Titular del Certificado de Autorización N° 52.183 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....19 MAY..2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004808-11-2

DISPOSICIÓN N° 3544

js

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



PROYECTO DE PROSPECTO – POR TRIPLICADO

**ROSIGLIT-MET®
ROSIGLITAZONA + METFORMINA**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 2 mg / 500 mg contiene:

Metformina HCl CD500,00 mg
Rosiglitazona (como maleato)2,00 mg
Almidón glicolato sódico1,00 mg
Avicel PH 20033,00 mg
Lactosa monoh. Supertab CD.....38,35 mg
Estearato de Magnesio5,00 mg
Povidona.....20,00 mg
Opadry15,00 mg

Cada comprimido recubierto de 4 mg/500 mg:

Metformina HCl CD500,00 mg
Rosiglitazona (como maleato)4,00 mg
Almidón glicolato sódico2,00 mg
Avicel PH 20025,00 mg
Lactosa monoh. Supertab CD.....42,70 mg
Estearato de Magnesio5,00 mg
Povidona.....20,00 mg
Opadry15,00 mg
Óxido de hierro rojo.....0,096 mg
Óxido de hierro amarillo0,048 mg

Indicaciones:

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

Farmacología clínica:

Mecanismo de acción: ROSIGLIT-MET® combina dos agentes antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: el maleato de rosiglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidinadionas y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas. Las tiazolidinadionas son agentes sensibilizantes a la insulina, que actúan principalmente

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



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

La rosiglitazona, un miembro de la clase de agentes antidiabéticos de la tiazolidinadionas, mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a la insulina, mientras que reduce los niveles de insulina circulante. La rosiglitazona es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gama activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR γ). En humanos, los receptores PPAR γ se encuentran en los tejidos claves para la acción de la insulina, como el caso del tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ regulan la trascrición de los genes que responden a la insulina y que están involucrados en el control de producción, transporte y utilización de glucosa. Además, los genes que responden a PPAR γ también participan en la regulación del metabolismo de ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es una particularidad común que caracteriza la patogénesis de la diabetes tipo 2. La actividad antidiabética de la rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales con diabetes tipo 2, en donde la hiperglucemia y/o deficiencia en la tolerancia de la glucosa es una consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos claves. La rosiglitazona reduce las concentraciones de glucosa en la sangre y reduce la hiperinsulinemia en ratones obesos ob/ob, ratones diabéticos db/db y ratas Zucker adiposas fa/fa.

En modelos animales, se demostró que la actividad antidiabética de la rosiglitazona estaba mediada por el aumento en la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos muscular, adiposo y hepático. La expresión del transportador de glucosa GLUT-4; regulado por insulina, se incrementó en el tejido adiposo. La rosiglitazona no indujo hipoglucemia en los modelos animales con diabetes tipo 2 y/o deficiencia en la tolerancia de la glucosa.

El clorhidrato de metformina es un agente hipoglucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática como la posprandial.

Sus mecanismos de acción farmacológica son diferentes de otras clases de agentes hipoglucemiantes orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, la absorción intestinal de glucosa y aumenta la utilización e incorporación de glucosa periférica. En forma contraria a las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes tipo 2, ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales: véase Precauciones) y no causa hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina no registra cambios, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina plasmática durante todo el día posiblemente disminuya.

Farmacocinética:

Absorción y biodisponibilidad:

En un estudio de bioequivalencia y proporcionabilidad de dosis de Rosiglitazona + Metformina, tanto el componente de Rosiglitazona como el de metformina resultaron bioequivalentes para coadministrar un comprimido de 4 mg de maleato de rosiglitazona y un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina en ayunas (véase tabla 1).

En este estudio, se demostró la proporcionalidad de la dosis de rosiglitazona en la combinación de formulaciones de 1 mg/500 mg y 4 mg/500 mg.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

Tabla 1. Media de parámetros farmacocinéticos (SD: desviación estándar) para rosiglitazona y metformina.

Régimen	N	Parámetro farmacocinético			
		ABC (0-inf) (ng.h/ml)	C _{máx.} (ng/ml)	T _{máx} * (h)	T _{1/2} (h)
Rosiglitazona					
A	25	1442 (324)	242 (70)	0,95 (0,48-2,47)	4,26 (1,18)
B	25	1398 (340)	254 (69)	0,57 (0,43-2,58)	3,95 (0,81)
C	24	349 (91)	63,0 (15,0)	0,57 (0,47-1,45)	3,87 (0,88)
Metformina					
A	25	7116 (2096)	1106 (329)	2,97 (1,02-4,02)	3,45 (0,96)
B	25	7413 (1838)	1135 (253)	2,50 (1,03-3,98)	3,36 (0,54)
C	24	6945 (2045)	1080 (327)	2,97 (1,00- 5,98)	3,35 (0,59)

*= Media y rango presentando para T_{max}.

Clave de régimen: Régimen A: 4 mg/500 mg.

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

Régimen C: 1 mg/500 mg de Rosiglitazona + Metformina.

La administración de ROSIGLIT MET 4mg/500mg en las comidas no provocó cambios en la exposición total (ABC) de la rosiglitazona y metformina. Sin embargo, hubo disminuciones en C_{máx} de ambos componentes (22% para la rosiglitazona y 15% para la metformina, respectivamente) y un retraso en la T_{max} de ambos componentes (1,5 hs para la rosiglitazona y 0,5 hs para la metformina, respectivamente). Es probable que estos cambios no sean clínicamente significativos. La farmacocinética tanto del componente de rosiglitazona como del componente de metformina de ROSIGLIT MET cuando se los toma en las comidas, fue similar a la farmacocinética de la rosiglitazona y metformina cuando se las administró concomitantemente como comprimidos independientes en las comidas.

Maleato de rosiglitazona: La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona es del 99%. El pico de concentración en plasma se observó aproximadamente 1 hora después de la dosificación. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área debajo de la curva (ABC) de la rosiglitazona aumenta de manera proporcional a la dosificación por encima del rango de dosificación terapéutica.

La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas y es independiente de la dosificación.

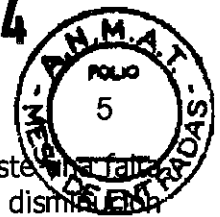
Clorhidrato de metformina: La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina, administrado en ayunas, es del 50-60% aproximadamente. Los estudios realizados utilizando dosis únicas orales de comprimidos de clorhidrato de

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



metformina de 500 mg y 1500 mg, y de 850 mg a 2550 mg, indican que existe una falta de proporcionalidad de dosificación con dosis crecientes, lo cual se debe a la disminución de la absorción y no a una alteración en la eliminación.

Distribución:

Maleato de rosiglitazona: La media del volumen (CV %) de distribución oral (V_{ss}/F) de la rosiglitazona es de aproximadamente 17,6 (30%) litros, sobre la base del análisis farmacocinético de la población. Aproximadamente el 99,8% de la rosiglitazona está ligada a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina.

Clorhidrato de metformina: El volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina luego de dosis orales únicas de 850 mg de clorhidrato de metformina arrojó un promedio de 654 ± 358 L.

La unión de la metformina a las proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se particiona en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. Con dosificaciones clínicas usuales y programas de dosificación de metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas de metformina estables dentro de las 24-48 horas y son generalmente <1µg/ml. Durante las pruebas clínicas controladas, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron 5 µg/ml, aún con dosis máximas.

Metabolismo y excreción:

Maleato de rosiglitazona: La rosiglitazona se metaboliza extensamente, sin que se excrete en la orina la droga intacta. Las vías principales de metabolización son N-desmetilación e hidroxilación, seguidas por la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Todos los metabolitos en circulación son considerablemente menos potentes que el compuesto original, y por lo tanto, no se espera que contribuyan a la actividad sensibilizante a la insulina que tiene la rosiglitazona.

Los datos *in vitro* demuestran que la rosiglitazona es metabolizada predominantemente por el Citocromo P₄₅₀ (CYP), isoenzima 2C8, con CYP2C9 contribuyendo como una vía de metabolización menor. Luego de la administración oral o intravenosa del maleato de [¹⁴C] rosiglitazona, aproximadamente el 64% y 23% de la dosificación fue eliminada en la orina y en las heces, respectivamente. La vida media plasmática del material marcado con ¹⁴C varió entre 103 y 158 horas.

Clorhidrato de metformina: Los estudios realizados aplicando dosis simples intravenosas en sujetos normales demostraron que la metformina se excreta intacta a través de la orina y no es sometida al metabolismo hepático (no se identificaron metabolitos en 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 vía principal de eliminación de la metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida es eliminada por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación en plasma de aproximadamente 6,2 horas.

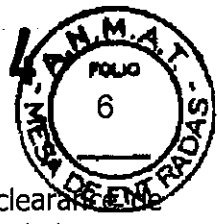
En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo cual sugiere que posiblemente la masa eritrocitaria sea un compartimiento de distribución.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

**Insuficiencia renal:**

En sujetos con función renal disminuida (sobre la base de la medición del clearance de creatinina), la vida media en plasma y sangre de la metformina se prolonga y el clearance renal disminuye en proporción a la disminución del clearance de creatinina (ver Advertencias y Farmacología Clínica, Farmacocinética). Como la metformina está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal, la administración de ROSIGLIT-MET® está contraindicada en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: El clearance oral de la rosiglitazona libre fue significativamente menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (clase Child-Pugh B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado la $C_{m\acute{a}x}$ libre y el ABC_{0-inf} aumentaron 2 y 3 veces, respectivamente.

La vida media de eliminación de la rosiglitazona fue de aproximadamente 2 horas más en pacientes con enfermedad hepática, en comparación con sujetos sanos.

No se debe iniciar el tratamiento con ROSIGLIT-MET® si los pacientes presentan evidencia clínica de insuficiencia hepática activa o aumento de los niveles séricos de transaminasas (ALT > 2,5 veces del límite superior normal) en el momento basal (véase Precauciones, efectos hepáticos)

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de metformina en sujetos con insuficiencia hepática.

Uso geriátrico: Los resultados del análisis farmacocinético de la población ($n=716 < 65$ años; $n= 631 \geq 65$ años) demostraron que la edad no afecta de manera significativa la farmacocinética de la rosiglitazona. Sin embargo, datos limitados provenientes de estudios farmacocinéticos controlados de clorhidrato de metformina en ancianos sanos sugieren que el clearance total en plasma de la metformina disminuye, la vida media se prolonga y $C_{m\acute{a}x}$ aumenta, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece ser que el cambio de la farmacocinética de la metformina en ancianos principalmente responde a un cambio en la función renal (véase farmacología clínica, farmacocinética). No se deberá iniciar el tratamiento con metformina y, por ende, el tratamiento con ROSIGLIT-MET® en pacientes ≥ 80 años de edad, a menos que la medición del clearance de creatinina demuestre que no está reducida la función renal (Véase Advertencias y Posología y Modo de Administración).

Sexo: Los resultados del análisis farmacocinético de la población demostraron que la media del clearance oral de la rosiglitazona en pacientes de sexo femenino ($n=405$) fue aproximadamente 6% menor en comparación con pacientes de sexo masculino del mismo peso corporal ($n=642$). En los estudios realizados con la combinación de rosiglitazona y metformina, se comprobó su eficacia sin que mediaran diferencias de sexo respecto de la respuesta glucémica.

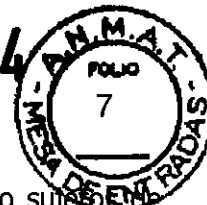
Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron de manera significativa entre los sujetos normales y pacientes con diabetes tipo 2, cuando se los analizó conforme al sexo (hombres=19; mujeres=16). De manera similar, en estudios clínicos controlados con pacientes que padecían diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante de los comprimidos de clorhidrato de metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Raza: Los resultados del análisis farmacocinético de la población, incluyendo sujetos de raza caucásica, raza negra y otros orígenes étnicos, indican que la raza no ejerce influencia sobre la farmacocinética de la Rosiglitazona.

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de la metformina conforme a la raza. En estudios clínicos controlados del clorhidrato de metformina, en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto hipoglucemiante fue comparable en caucásicos (n=249), negros (n=51) e hispanicos (n=24).

Uso pediátrico:

No se disponen de datos farmacocinéticos provenientes de estudios realizados con niños para la rosiglitazona y metformina.

Estudios clínicos:

No se han realizado ensayos de eficacia clínica con comprimidos ROSIGLIT MET. Sin embargo, a raíz de unos estudios en donde se utilizaron los componentes separados, se estableció su uso efectivo y seguro, y se demostró el beneficio adicional de la combinación en pacientes con diabetes mellitus inadecuadamente controlados, con glucosa en plasma - en ayunas- entre 140 y 300 mg/dl, a pesar del tratamiento con metformina solamente en su dosis máxima (2500 mg/día). Se demostró la bioequivalencia de ROSIGLIT MET con comprimidos de maleato de Rosiglitazona y clorhidrato de Metformina coadministrados (véase Farmacología Clínica, Farmacocinética).

La incorporación de la rosiglitazona a la metformina dio lugar a un mejoramiento significativo de las concentraciones de glucosa, en comparación con la administración de cualquiera de estos dos agentes en forma separada. Estos resultados coinciden con el efecto aditivo sobre el control glucémico cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con la metformina. No se han llevado a cabo estudios clínicos con respecto a la combinación de Rosiglitazona y Metformina como tratamiento inicial para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. No se han efectuado ensayos clínicos controlados en los cuales se haya incorporado la metformina en pacientes controlados en forma inadecuada con rosiglitazona solamente.

El parámetro de cambios LDL y HDL luego del tratamiento con rosiglitazona en combinación con metformina fue generalmente similar a aquel observado en la monoterapia con rosiglitazona.

Estudios clínicos incorporando la rosiglitazona al tratamiento de pacientes controlados inadecuadamente con metformina solamente: Un total de 670 pacientes con diabetes tipo 2 participaron de dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo / droga activa, de 26 semanas de duración, diseñados para evaluar la eficacia de la combinación de rosiglitazona y metformina. El maleato de rosiglitazona, en regímenes de dosificación de una a dos veces por día, se agregó al tratamiento de pacientes que estaban siendo controlados de manera inadecuada con 2,5 gramos por día de clorhidrato de metformina.

En el primer estudio, los pacientes inadecuadamente controlados con 2,5 gramos por día de clorhidrato de metformina (nivel basal promedio de la GPA 216 mg/dl y nivel basal promedio de la HbA1c 8.8%) fueron randomizados para recibir 4 mg de rosiglitazona una

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APDADERADA



vez por día, 8 mg de rosiglitazona una vez por día o un placebo además de la metformina. Se observó una mejora significativa en la GPA y la HbA1c en los pacientes tratados con la combinación de 4 mg de rosiglitazona y metformina una vez por día y 8 mg de rosiglitazona una vez por día, contra los pacientes que continuaron tomando metformina solamente (Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros glucémicos de un estudio de 26 semanas de duración, combinando maleato de rosiglitazona + clorhidrato de metformina.

	Metformina	4 mg de rosiglitazona una vez por día + metformina	8 mg de rosiglitazona una vez por día + metformina
N	113	116	110
GPA (mg/dl)			
Nivel basal (promedio)	214	215	220
Cambio del nivel basal (promedio)	6	-33	-48
Diferencia con metformina solamente (media ajustado)		-40 *	-53 *
Respondedores (≥ 30 mg/dl de disminución del nivel basal)	20%	45%	51%
HbA1c (%)			
Nivel basal (promedio)	8,6	8,9	8,9
Cambio del nivel basal (promedio)	0,5	-0,6	-0,8
Diferencia con metformina solamente (media ajustado)		-1,0 *	-1,2 *
Respondedores ($\leq 0,7\%$ de disminución del nivel basal)	11%	45%	52%

* $p < 0,0001$ comparado con la metformina

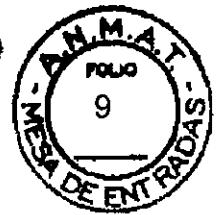
En el segundo estudio de 26 semanas de duración, los pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con 2,5 gramos por día de clorhidrato de metformina que fueron randomizados para recibir la combinación de 4 mg de rosiglitazona dos veces por día y metformina (N=105) experimentaron una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico con una media de efecto por tratamiento para la GPA de -56 mg/dl y una media de efecto por tratamiento para HbA1c de -0,8% por encima de la monoterapia con metformina. La combinación de metformina y rosiglitazona resultó en niveles inferiores de la GPA y la HbA1c que en el caso de cualquiera de estos dos agentes administrados en forma separada.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Posología y forma de administración:

General:

La selección de dosis de ROSIGLIT-MET® debe basarse en las dosis actuales de rosiglitazona y/o metformina que ingiere el paciente.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de ROSIGLIT-MET® como tratamiento inicial para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Las siguientes recomendaciones respecto al uso de ROSIGLIT-MET® en pacientes inadecuadamente controlados con monoterapias de rosiglitazona y metformina se basan en la experiencia de la práctica clínica con la terapia combinada con Rosiglitazona y Metformina.

- La dosificación del tratamiento antidiabético con ROSIGLIT-MET® debe ser individualizada sobre la base de la eficacia y la tolerancia, procurando no excederse de la máxima dosis diaria recomendada de 8 mg/ 2000 mg.
- Se debe administrar ROSIGLIT-MET® en dosis divididas junto con las comidas, con un aumento gradual de las dosis. Esto reduce los efectos colaterales gastrointestinales (debidos mayoritariamente a la metformina) y permite determinar la dosis mínima efectiva para cada paciente.
- Se debe esperar suficiente tiempo para evaluar la eficacia de la respuesta terapéutica de ROSIGLIT MET. Luego de aumentar la dosificación de metformina, se recomienda la titulación de la dosificación si los pacientes no están adecuadamente controlados luego de 1-2 semanas. Después de aumentar la dosificación de rosiglitazona, se recomienda la titulación de la dosificación si los pacientes no están apropiadamente controlados luego de 8-12 semanas.

Dosis recomendadas:

Para pacientes inadecuadamente controlados con metformina como monoterapia: la dosis inicial habitual de ROSIGLIT-MET® es 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total) más la dosis de metformina que ya está tomando (véase tabla 3)

Para pacientes inadecuadamente controlados con rosiglitazona como monoterapia: la dosis inicial habitual de ROSIGLIT-MET® es de 1000 mg de metformina (dosis diaria total) más la dosis de rosiglitazona que ya está tomando. (véase tabla 3).

Tabla 3. Dosis inicial de ROSIGLIT MET.

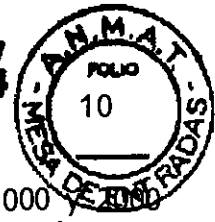
Terapia anterior	Dosis inicial habitual de ROSIGLIT MET	
Dosis diaria total	Potencia del comprimido	Número de comprimidos
Metformina HCl *		
1000 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido dos veces / día
2000 mg/día	1 mg/500 mg	2 comprimidos dos veces / día
Rosiglitazona		
4 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido dos veces / día
8 mg/día	4 mg/500 mg	1 comprimido dos veces / día

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



* Para pacientes tratados con dosis de clorhidrato de metformina entre 1000 mg/día, el inicio del tratamiento con ROSIGLIT-MET® requiere la individualización de la terapia.

Cuando se cambia de una terapia combinada con rosiglitazona más metformina a comprimidos individuales: la dosis inicial habitual de ROSIGLIT-MET® es la dosis de rosiglitazona y metformina que se encuentra tomando el paciente.

Si se necesita control glucémico: se puede aumentar la dosis diaria de ROSIGLIT-MET® en incrementos de 4 mg de rosiglitazona y/o 500 mg de metformina, hasta la máxima dosis diaria recomendada de 8 mg/2000 mg.

No se han llevado a cabo estudios que evalúen específicamente, la seguridad y eficacia de ROSIGLIT-MET® en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglucémicos orales y que hayan cambiando a ROSIGLIT MET. Cualquier cambio de tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y con un control adecuado a medida que se presentan cambios en el control glucémico.

Poblaciones específicas de pacientes: No se recomienda el uso de ROSIGLIT-MET® durante el embarazo o en pacientes pediátricos.

La dosis inicial y de mantenimiento de ROSIGLIT-MET® debe ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido a la potencial disminución de la función renal en esta población. Cualquier ajuste de dosificación debe estar basado en una cuidadosa evaluación de la función renal. Generalmente, los ancianos, pacientes debilitados y desnutridos no deben usar la dosis máxima de ROSIGLIT MET. El control periódico de la función renal es necesario para ayudar a prevenir la acidosis láctica relacionada con la metformina, particularmente en los ancianos (véase Advertencias).

No se debe iniciar el tratamiento con ROSIGLIT-MET® si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles séricos de transaminasas ($ALT \geq 2,5$ veces el límite superior a lo normal al comienzo de la terapia) (Véase Precauciones, Efectos hepáticos y Farmacología clínica, Deficiencia hepática). Se recomienda a todos los pacientes efectuar un control de las enzimas hepáticas previo a iniciar el tratamiento con ROSIGLIT-MET® y en forma periódica de allí en adelante (véase Precauciones, Efectos hepáticos).

Contraindicaciones:

Los comprimidos de ROSIGLIT-MET® están contraindicados en pacientes con:

- En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV).
- Enfermedad o disfunción renal (ej. como sugieren los niveles de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl para los hombres y $\geq 1,4$ mg/dl para mujeres), o clearance anormal de creatinina sérica, el cual también puede provenir de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo del miocardio y septicemia (véase Advertencias y Precauciones).

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



- Insuficiencia cardíaca congestiva que demande tratamiento farmacológico.
- Conocida hipersensibilidad al maleato de rosiglitazona o clorhidrato de metformina.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

Se debe discontinuar el uso de ROSIGLIT-MET® temporalmente en el caso de pacientes que estén siendo sometidos a estudios radiológicos que involucren la administración intravascular de materiales de contraste yodados, ya que el uso de dichos productos pueden causar una alteración aguda de la función renal (Véase también precauciones).

Advertencias:

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

Clorhidrato de Metformina:

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero muy seria que puede ocurrir debido a la acumulación de Metformina durante el tratamiento con ROSIGLIT MET®, cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia significativa en los tejidos. La acidosis láctica se caracteriza por los niveles elevados de lactato en la sangre (> 5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, alteración en los electrolitos con un aumento del anión gap, y un aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada en las causas de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles de metformina en plasma > 5 μ g/ml.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos / 100 pacientes / año, con aproximadamente 0.015 casos fatales / 1000 pacientes / año). Los casos informados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto la enfermedad renal intrínseca como la hipoperfusión renal, frecuentemente en un escenario de múltiples problemas médicos / quirúrgicos concomitantes y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, particularmente aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo incrementado de presentar acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica posiblemente disminuya significativamente mediante un control regular de la función renal en el caso de los pacientes que estén tomando ROSIGLIT-MET® y mediante el uso de la dosificación mínima efectiva de ROSIGLIT MET®. En particular, el tratamiento de personas mayores, debe acompañarse de un control cuidadoso de la función renal. No se debe iniciar el tratamiento con

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



ROSIGLIT-MET® en el caso de que la función renal esté reducida, ya que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar cualquier condición asociada con la hipotensión, deshidratación o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede llegar a limitar significativamente la capacidad de metabolizar el lactato, los pacientes que presenten antecedentes clínicos de enfermedad hepática generalmente deben evitar el uso de ROSIGLIT MET®. Los pacientes deben ser prevenidos contra la ingesta excesiva, tanto aguda como crónica, de alcohol, cuando toman ROSIGLIT MET®, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo mismo, se debe discontinuar temporariamente el uso de ROSIGLIT-MET® previo a cualquier estudio de radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico (véase también Precauciones).

La aparición de la acidosis láctica generalmente es sutil, y acompañada solamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, problemas respiratorios, aumento de somnolencia y malestar abdominal inespecífico. La presencia de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes deben ser asociadas con una acidosis más marcada. El paciente y su médico deben ser conscientes de la posible importancia de tales síntomas, y el paciente debe informar a su médico inmediatamente si ocurren (véase también Precauciones). Se debe discontinuar el uso de ROSIGLIT-MET® hasta resolver la situación. Los electrolitos, cetonas, glucosa en sangre, y si fuese indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato e incluso los niveles sanguíneos de metformina pueden resultar útiles. Una vez que se estabiliza al paciente en cualquier nivel de dosis de ROSIGLIT MET®, los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, poco probablemente estén relacionados con la droga. La posterior aparición de síntomas gastrointestinales se puede deber a la acidosis láctica u otra enfermedad seria.

El nivel de lactato en plasma venoso, en ayuno, superior a lo normal, pero menor que 5 mmol/l, en pacientes que estén tomando ROSIGLIT MET®, no necesariamente indica acidosis láctica inminente y posiblemente pueda ser explicado por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada y obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en la manipulación de muestras (véase Precauciones)

Se debe sospechar la aparición de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica con falta de evidencia de cetoacidosis (Cetonuria y Cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. En el caso de un paciente con acidosis láctica que esté tomando ROSIGLIT-MET® se debe discontinuar el uso de esta droga en forma inmediata y tomar medidas de soporte rápidamente. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min. bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda rápidamente diálisis a fin de corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Tal manejo generalmente provoca una rápida reversión de los síntomas y recuperación (véase también Contraindicaciones y Precauciones).

Maleato de rosiglitazona:

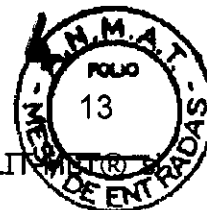
Insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos: La rosiglitazona, como otras tiazolidinadionas, puede causar retención de líquidos, que posiblemente aumente o dé lugar a insuficiencia cardíaca. Se debe observar a los pacientes para detectar signos y

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



síntomas de insuficiencia cardíaca. Se debe discontinuar el uso de ROSIGLITAZONA si ocurre algún deterioro del estado cardíaco.

Los pacientes con estado cardíaco clase 3 y 4 según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA), no fueron incluidos en los ensayos clínicos con maleato de rosiglitazona. En el caso de pacientes que requieren tratamiento farmacológico por insuficiencia cardíaca congestiva, no se debe utilizar ROSIGLIT-MET® (véase Contraindicaciones)

En estudios de 26 semanas de duración, los cuales involucraron a 611 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con maleato de rosiglitazona mas insulina fue comparado con la monoterapia de insulina. Estos ensayos incluyeron pacientes con diabetes avanzada y una alta prevalencia de condiciones médicas pre-existentes, incluyendo neuropatía periférica (34 %), retinopatía, enfermedad cardíaca isquémica (14%), enfermedad vascular (9 %), e insuficiencia cardíaca congestiva (2,5 %). En estos estudios clínicos, se observó una incidencia aumentada de insuficiencia cardíaca y otros efectos adversos cardiovasculares, en los pacientes que estaban recibiendo una combinación de rosiglitazona e insulina en comparación con la terapia de insulina y placebo. Los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca fueron, en promedio, personas mayores, tenían diabetes de más larga data, y estaban siendo tratados, en su mayoría, con una dosis de 8 mg diarios de rosiglitazona. En esta población, sin embargo, no fue posible determinar factores de riesgo específico que pudieran ser empleados para identificar a todos los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca que estaban siendo tratados con la combinación de estas drogas. Tres de los diez pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca al ser tratados con la combinación de estas drogas durante la parte doble-ciego de los estudios, no tenían antecedentes conocidos de insuficiencia cardíaca congestiva o condición cardíaca, pre-existente. El uso del maleato de rosiglitazona combinado con la insulina no está indicado (véase Reacciones Adversas) por lo tanto, ROSIGLIT-MET® no debe utilizado en combinación con insulina.

ADVERTENCIA: Insuficiencia cardiaca y uso de tiazolidinedionas.

Las tiazolidinedionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardiaca.

1) Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV), las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona).

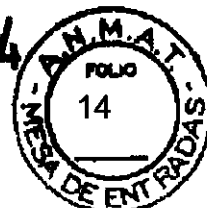
2) La administración de tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de éstas con otros fármacos) requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardiaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

**Precauciones:****Clorhidrato de metformina:**

Control de la función renal: Se conoce que la metformina se excreta substancialmente por los riñones y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. De este modo, los pacientes con niveles de creatina sérica superiores a lo normal de acuerdo a su edad, no deben tomar ROSIGLIT MET®. En el caso de pacientes con edad avanzada, ROSIGLIT-MET® debe ser cuidadosamente titulado a fin de establecer la dosificación mínima para obtener un efecto glucémico apropiado, dado que la ancianidad está asociada con la disminución de la función renal. En pacientes ancianos, particularmente aquellos ≥ 80 años de edad, la función renal debe ser controlada en forma periódica y, generalmente no se debe titular ROSIGLIT-MET® en la dosificación máxima del componente de metformina, es decir, 2000 mg (véase Advertencias y Posología y Modo de administración)

Antes de iniciar el tratamiento con ROSIGLIT-MET® y por lo menos una vez por año, a partir de su comienzo, se debe evaluar la función renal y verificar que esté dentro de lo normal. En los casos de pacientes en donde se anticipe el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y se debe discontinuar el uso de ROSIGLIT-MET® si se presenta evidencia de insuficiencia renal.

Uso de medicaciones concomitantes que puedan afectar la función renal o la disposición de la metformina: Las medicaciones concomitantes que puedan afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la eliminación de la Metformina, como el caso de las drogas catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (véase Precauciones, Interacciones con otras drogas), deben ser utilizadas con precaución.

Estudios radiológicos que involucren el uso de materiales de contraste yodado intravascular (por ejemplo: urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computada (TC) con medios de contraste): Los estudios radiológicos intravasculares con materiales yodados pueden causar una alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (Ver Contraindicaciones). Por lo tanto, los pacientes que deban realizar algunos de estos estudios deben discontinuar temporalmente el uso de ROSIGLIT-MET® en el momento o antes del procedimiento, y no tomarlo dentro de las 48 horas posteriores al procedimiento, solamente pueden tomarlo luego de que la función renal haya sido reevaluada y se verifique que se encuentra dentro de lo normal.

Estados hipóxicos: El colapso cardiovascular (shock) originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo del miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y posiblemente causen azotemia prerrenal. En tales circunstancias, los pacientes que estén tomando ROSIGLIT-MET® deben discontinuar el uso de esta droga rápidamente.

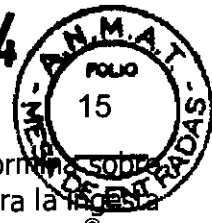
Procedimientos quirúrgicos: El uso de ROSIGLIT-MET® debe ser temporalmente suspendido por cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no debe ser retomado hasta que el paciente haya comenzado nuevamente la ingesta oral y la función renal haya sido evaluada como normal.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Ingesta de alcohol: Se conoce que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe prevenir a los pacientes contra la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras estén tomando ROSIGLIT MET®.

Deterioro de la función hepática: Como la deficiencia hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, generalmente los pacientes con antecedentes clínicos de insuficiencia hepática deben evitar el uso de ROSIGLIT MET®.

Niveles de vitamina B₁₂: En pruebas clínicas controladas de 26 semanas con clorhidrato de metformina, se observó en aproximadamente el 7% de los pacientes una disminución de los niveles previamente normales de vitamina B₁₂ sin manifestaciones clínicas. Dicha disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂ es, sin embargo, muy raramente asociada con anemia y aparenta ser rápidamente reversible con la discontinuación de la metformina o con el suplemento de vitamina B₁₂. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos, en los pacientes que estén siendo tratados con ROSIGLIT-MET® y cualquier aparente irregularidad debe ser adecuadamente investigada y tratada (ver Precauciones Pruebas de Laboratorio). Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción deficiente de vitamina de B₁₂ o calcio) parecen estar mas predispuestos a desarrollar niveles anormales de B₁₂. En el caso de estos pacientes, puede resultar útil el control de niveles séricos de vitamina B₁₂ en intervalos de dos a tres años.

Cambio en la situación clínica del diabético previamente controlado: un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlado con ROSIGLIT-MET® que haya desarrollado irregularidades o enfermedad clínica (especialmente enfermedades insidiosas o mal definidas) debe ser examinado rápidamente para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica.. El examen debe incluir electrolitos y cetonas, glucosa en sangre, y si fuese indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se presenta acidosis de cualquier forma, se debe suspender el uso de ROSIGLIT-MET® inmediatamente y tomar las medidas correctivas apropiadas (Véase Advertencias)

Hipoglucemia: La hipoglucemia no se manifiesta en pacientes que ingieren solamente clorhidrato de metformina bajo circunstancias normales de uso; pero se puede manifestar cuando la ingesta calórica es deficiente o cuando no se compensa el ejercicio físico excesivo mediante un suplemento calórico, o durante el uso concomitante de agentes hipoglucemiantes (tales como sulfonilureas o insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y aquellos pacientes con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos y en personas que estén tomando bloqueantes beta-adrenérgicos.

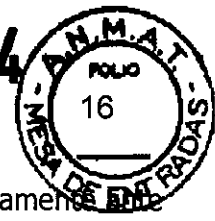
Pérdida de control glucémico en sangre: Cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen antidiabético se expone a una situación estresante como fiebre, trauma, infección, o cirugía, posiblemente experimente una pérdida temporal del control glucémico. En tales circunstancias, posiblemente sea necesario suspender la toma de ROSIGLIT-MET® y administrar temporalmente insulina. ROSIGLIT-MET® puede ser retomado luego de que el episodio agudo haya sido resuelto.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIPFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



Maleato de rosiglitazona:

General: Debido a su mecanismo de acción, la rosiglitazona resulta activa solamente en la presencia de insulina endógena. Por lo tanto, no se debe utilizar ROSIGLIT-MET® en pacientes con diabetes tipo 1.

Edema: Se debe utilizar ROSIGLIT-MET® con precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico con voluntarios sanos que recibieron 8 mg de rosiglitazona por día durante 8/ semanas, hubo un aumento estadísticamente significativo en el volumen plasmático medio, en comparación con el placebo. Como las tiazolidinadonas, incluyendo la rosiglitazona, pueden casar retención de líquidos, lo cual puede exacerbar o provocar insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes que presenten riesgo de insuficiencia cardíaca deben utilizar ROSIGLIT-MET® con precaución. Los pacientes deben ser controlados para detectar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca (véase Advertencias, Insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos y Precauciones, Información para el paciente).

En estudios clínicos controlados efectuados con pacientes con diabetes tipo 2, se reportó edema leve a moderado en pacientes tratados con maleato de rosiglitazona, y tal vez esto esté relacionado con la dosis. Los pacientes con edema en curso son más propensos a padecer los efectos adversos asociados con edema si comenzaron el tratamiento combinado con insulina y rosiglitazona (véase Reacciones Adversas).

Aumento de peso: Se observó aumento de peso relacionado con el uso de rosiglitazona sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes (Tabla 4). El mecanismo del aumento de peso no es claro pero probablemente involucre una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasas.

En la experiencia post-comercialización de rosiglitazona, sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, raramente se informaron casos de rápido o excesivo aumento de peso comparados con aquellos observados en los estudios clínicos. Los pacientes que experimenten dichos aumentos deben ser examinados para detectar si existe acumulación de líquidos o situaciones relacionadas con el manejo del volumen tales como edema excesivo o insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 4. Cambios de peso (kg) de la línea basal durante pruebas clínicas con maleato de rosiglitazona.

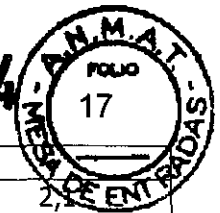
Monoterapia	Duración	Grupo de control		4 mg de rosiglitazona	8 mg de rosiglitazona
			Media (25 y 75 percentil)	Media (25 y 75 percentil)	Media (25 y 75 percentil)
	26 semanas	Placebo	-0,9 (-2,8; 0,9)	1,0 (-0,9; 3,6)	3,1 (1,1; 5,8)
	52 semanas	Sulfonilurea	2,0 (0; 4,0)	2,0 (-0,6; 4,0)	2,6 (0; 5,3)
Tratamiento combinado					
Sulfonilurea	26	Sulfonilurea	0	1,8	

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



	semanas		(-1,3; 1,2)	(0; 3,1)	
Metformina	26	Metformina	-1,4	0,8	2,2
	semanas		(-3,2; 0,2)	(-1,0; 2,6)	(0; 4,3)
Insulina	26	Insulina	0,9	4,1	5,4
	semanas		(-0,5; 2,7)	(1,4; 6,3)	(3,4; 7,3)

Hematología: Tomando en cuenta todos los ensayos clínicos controlados, se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito (disminuciones medias en estudios individuales $\leq 1,0$ gramos/dl y $\leq 3,3\%$, respectivamente) bajo el tratamiento con maleato de rosiglitazona solamente y la terapia combinada con otros agentes hipoglucemiantes. Los cambios ocurrieron principalmente durante los primeros 3 meses luego de iniciar el tratamiento con la rosiglitazona o luego de aumentar la dosificación de rosiglitazona. El recuento de glóbulos blancos también disminuyó ligeramente en pacientes tratados con rosiglitazona. Los cambios observados posiblemente estén relacionados con el aumento de volumen plasmático experimentado con el tratamiento de rosiglitazona y tal vez esté relacionado con la dosis (ver Reacciones adversas, Anormalidades de laboratorio)

Ovulación: El tratamiento con la rosiglitazona, como otras tiazolidinonas, puede provocar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Como resultado, estas pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de embarazo mientras estén siendo tratadas con ROSIGLIT-MET® (véase Precauciones, Embarazo). De este modo, se recomienda usar en método anticonceptivo adecuado para mujeres premenopáusicas. Este posible efecto no ha sido específicamente investigado en estudios clínicos, de manera que se desconoce la frecuencia de aparición del mismo.

Aunque se ha observado desequilibrio hormonal, en estudios preclínicos (véase Precauciones, Carcinogénesis, Mutagénesis, alteraciones de la fertilidad), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, deberán evaluarse los beneficios de continuar con el tratamiento de ROSIGLIT MET®.

Efectos hepáticos: Otra droga de la clase de la tiazolidinadiona, la troglitazona, fue asociada con la hepatotoxicidad idiosincrática, y se informaron casos aislados de insuficiencia hepática, trasplantes de hígado y muerte durante su uso clínico. En ensayos clínicos controlados previos a la aprobación, con pacientes diabéticos tipo 2, la troglitazona fue más frecuentemente asociada con elevaciones clínicamente significativas de las enzimas hepáticas (ALT > 3 veces del límite superior a lo normal) comparado con placebo. También se informaron casos aislados de ictericia reversible.

En estudios clínicos previos a la aprobación realizados con 4598 pacientes tratados con maleato de rosiglitazona, abarcando aproximadamente 3600 pacientes-año de exposición, no hubo señales de hepatotoxicidad relacionada con la droga o elevación de los niveles ALT. En las pruebas clínicas previas a la aprobación el 0,2% de los pacientes tratados con la rosiglitazona experimentaron elevaciones de ALT > 3 veces el límite superior a lo normal, comparado con el 0,2% de pacientes tratados con placebo, y el 0,5% de pacientes tratados con comparadores activos. Las elevaciones de las transaminasas en pacientes tratados con rosiglitazona fueron reversibles y sus causas no estaban claramente relacionadas con el tratamiento con rosiglitazona.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Según la experiencia post-comercialización con el maleato de rosiglitazona se han reportado casos de hepatitis y elevación de las enzimas hepáticas (el triple o más que el límite superior normal).

Muy rara vez, estos casos han involucrado insuficiencia hepática con o sin resultado fatal, a pesar de que no se ha determinado la causalidad. La rosiglitazona está estructuralmente relacionada con la troglitazona, una tiazolidinadiona que ya no se comercializa, la cual estaba asociada con hepatotoxicidad idiosincrática y casos raros de insuficiencia hepática, trasplantes de hígado, y muerte durante su uso clínico. Mientras se espera la disponibilidad de resultados de estudios clínicos adicionales controladas a largo plazo y los datos adicionales de seguridad de post-comercialización, se recomienda que los pacientes tratados con ROSIGLIT-MET® lleven a cabo un control periódico de las enzimas hepáticas.

En todos los casos, los pacientes deben controlar las enzimas hepáticas previo a iniciar el tratamiento con ROSIGLIT MET®. Los pacientes que hayan experimentado un aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la línea basal (ALT > 2,5 veces el límite superior normal) no deben iniciar el tratamiento con ROSIGLIT MET®. En el caso de los pacientes con niveles enzimáticos normales, luego de iniciar el tratamiento con ROSIGLIT-MET® se recomienda controlar las enzimas hepáticas cada dos meses durante los primeros 12 meses, y en forma periódica de allí en adelante. Los pacientes que experimenten un leve aumento de las enzimas hepáticas (ALT ≤ 2,5 veces el límite superior normal) en la línea basal o durante la terapia con ROSIGLIT-MET® deberían ser examinados a fin de determinar la causa de elevación de las enzimas hepáticas. El inicio o continuación del tratamiento con ROSIGLIT-MET® en pacientes con elevaciones leves de las enzimas hepáticas deben evaluarse con precaución e incluir un cuidadoso seguimiento, incluyendo un control más frecuente de las enzimas hepáticas para determinar si se resuelven o empeoran dichas elevaciones enzimáticas. Si en cualquier momento los niveles ALT aumentan a > 3 veces el límite superior normal, en pacientes en tratamiento con ROSIGLIT MET®, los niveles de enzimas hepáticas deben ser evaluados nuevamente tan pronto sea posible. Si los niveles de ALT permanecen > 3 veces el límite superior normal, el tratamiento con ROSIGLIT-MET® debe ser discontinuado.

No existen datos disponibles provenientes de ensayos clínicos para evaluar la seguridad de ROSIGLIT-MET® en pacientes que hayan experimentado anomalías hepáticas, disfunción hepática o ictericia mientras estaban tomando troglitazona.

Si algún paciente manifiesta síntomas que sugieren disfunción hepática, la cual puede incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/o orina oscura por causas inexplicables, se deben evaluar las enzimas hepáticas. Si se presenta ictericia, se debe discontinuar el tratamiento con la droga.

Además, si se confirma la presencia de enfermedad hepática o disfunción hepática de suficiente magnitud como para predisponer al paciente a la acidosis láctica, se debe discontinuar el tratamiento con ROSIGLIT MET®.

Pruebas de laboratorio: Se deben medir periódicamente la glucemia en ayunas y la HbA1c a fin de controlar la respuesta terapéutica.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Se recomienda a todos los pacientes el control de las enzimas hepáticas previo al tratamiento con ROSIGLIT-MET® y en forma periódica de allí en adelante (Precauciones, Efectos hepáticos y Reacciones adversas, Niveles de transaminasas séricas). Se debe llevar a cabo un control inicial y periódico de los parámetros hematológicos (ej. hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios) y de la función renal (creatinina sérica), al menos una vez por año.

Aunque la anemia megaloblástica fue observada raramente durante el tratamiento con metformina, si existen síntomas, debe descartarse la deficiencia de vitamina B12.

Información para el paciente: Se debe informar al paciente sobre los potenciales riesgos y ventajas de ROSIGLIT-MET® y los modos alternativos de tratamiento. También se le debe informar de la importancia del cumplimiento de las instrucciones dietéticas, la pérdida de peso, y el programa de ejercicios físicos regulares ya que ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Se debe destacar la importancia de un análisis regular de la glucosa en sangre, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la función renal y los parámetros hematológicos. Se debe informar al paciente que ROSIGLIT-MET® puede comenzar a tener efecto luego de 1-2 semanas de haber iniciado el tratamiento, sin embargo, puede llevar de 2 a 3 meses observar el efecto completo de la mejora glucémica.

Se debe explicar al paciente los riesgos de la acidosis láctica, sus síntomas y las condiciones que predisponen su aparición, como se describe en la sección de Advertencias y Precauciones. Los pacientes deben discontinuar el uso de ROSIGLIT-MET® inmediatamente y notificar rápidamente a su médico si se presenta hiperventilación por causas inexplicables, mialgia, malestar, somnolencia inusual, y otros síntomas no específicos. Una vez que el paciente se encuentre estabilizado con cualquier nivel de dosificación ROSIGLIT MET®, los síntomas gastrointestinales, los cuales son comunes durante el inicio del tratamiento con metformina, posiblemente no estén relacionados con la droga. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales puede deberse a la acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Se debe asesorar al paciente contra la ingesta excesiva de alcohol, tanto aguda como crónica, mientras estén siendo tratados con ROSIGLIT MET®.

Se debe informar al paciente que se les extraerá sangre para evaluar su función hepática antes de comenzar el tratamiento y cada 2 meses durante los primeros 12 meses y en forma periódica de allí en adelante. Los pacientes con síntomas inexplicables de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/o orina oscura, deben informar inmediatamente a su médico.

Los pacientes que experimenten un aumento de peso inusualmente rápido o edema o quienes desarrollen insuficiencia respiratoria u otros síntomas de insuficiencia cardíaca mientras están siendo tratados con ROSIGLIT-MET® deben informar inmediatamente a su médico.

El tratamiento con ROSIGLIT-MET® como otras tiazolidinadionas, posiblemente cause ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Como resultado, estas pacientes posiblemente se encuentren ante un mayor riesgo de quedar embarazadas mientras sigan el tratamiento con ROSIGLIT-MET® (véase Precauciones. Embarazo). De este modo, se recomienda usar un método anticonceptivo adecuado en mujeres

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIEFFER
APODERADA



premenopáusicas. Este posible efecto no ha sido específicamente investigado en estudios clínicos, de manera que se desconoce la frecuencia de esta ocurrencia.

Interacciones Medicamentosas:

Maleato de rosiglitazona:

Drogas metabolizadas por el citocromo P450: los estudios *in vitro* de metabolismo de la droga sugieren que la rosiglitazona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe ninguna de las principales enzimas del citocromo P450. Los datos *in vitro* demuestran que la rosiglitazona es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP2C8 y, en menor grado, por la 2C9.

La rosiglitazona (4 mg dos veces al día) demostró no tener un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona) que son metabolizados predominantemente por la isoenzima CYP3A4.

Clorhidrato de metformina:

Furosemida: Una única dosis, según un estudio realizado en sujetos sanos para evaluar la interacción de la metformina y la furosemida, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la metformina en plasma y sangre C_{max} en un 22% y un 15% de ABC en sangre, sin experimentar cambios significativos en el clearance renal de la metformina. Cuando se la administró junto con la metformina, el C_{max} y ABC de la furosemida fue 31% y 12% inferior, respectivamente, que cuando fue administrada en forma separada, y la vida media terminal disminuyó un 32% sin cambios significativos en el clearance renal de la furosemida. No se dispone de información acerca de la interacción de la metformina y furosemida cuando se co-administran en forma crónica.

Nifedipina:

Aplicando una dosis en un estudio de las drogas metformina-nifedipina, efectuado en voluntarios sanos, se demostró que la coadministración de nifedipina aumenta la C_{max} de metformina en plasma y el ABC en un 20% y 9% respectivamente, y aumenta la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. La nifedipina aparentemente mejora la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (ej. Amiloride, digoxina, morfina, procaínamida, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima y vancomicina) que son eliminados mediante la excreción tubular renal, tienen el potencial de interactuar con la metformina, compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Esta interacción entre la metformina y la cimetidina oral ha sido observada en voluntarios sanos, en los estudios de interacción de las drogas Metformina-cimetidina, tanto con dosis únicas como con dosis múltiples, con un 60% de aumento en el pico de concentración de metformina en plasma y en sangre entera y un 40% de aumento en el ABC de la metformina en sangre y plasma. No hubo cambios en la vida media de eliminación en el

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIEFF
APODERADA



estudio con dosis única. La metformina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Si bien estas Interacciones continúan siendo teóricas (excepto la cimetidina), se recomienda efectuar un control cuidadoso del paciente y ajustar la dosificación de ROSIGLIT-MET® y/o de la droga que interfiere, en el caso de pacientes que estén tomando medicaciones catiónicas que sean excretadas por vía del sistema secretor tubular renal proximal.

Otras: 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 del calcio e isoniazida. Cuando se administran estas drogas a un paciente que esté bajo tratamiento con ROSIGLIT-MET® se debe observar detenidamente al paciente para mantener un control glucémico adecuado.

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.

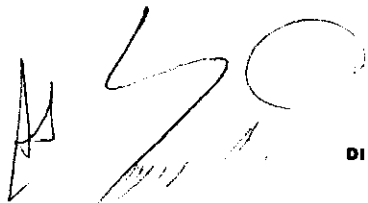
La metformina está ligada insignificadamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos factible que interactúe con drogas altamente ligadas a proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol y probenecid.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad: No se han realizado estudios en animales con la combinación de Rosiglitazona + Metformina. Los siguientes datos están basados en los hallazgos obtenidos en los ensayos llevados a cabo con la rosiglitazona o la metformina en forma individual.

Maleato de Rosiglitazona: Un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, fue realizado en ratones Charles River CD-1 con dosificaciones de 0,4; 1,5; 5 y 6 mg/kg/día en la dieta (dosis superiores equivalentes a aproximadamente 12 veces el ABC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT MET®). Las ratas Sprague-Dawley fueron dosificadas durante dos años por vía oral, con dosificaciones de 0,05; 0,3 y 2 mg/kg/día (dosis superiores equivalentes a aproximadamente 10 a 20 veces el ABC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT MET®). La rosiglitazona no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en los ratones con dosificaciones $\geq 1,5$ mg / kg / día (aproximadamente 2 veces al ABC humano, con la dosificación diaria máxima recomendada para humanos del componente rosiglitazona de ROSIGLIT-MET®). Se considera que estos cambios proliferativos en ambas especies se deben a la sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

La rosiglitazona no resultó mutagénica o clastogénica en el ensayo con bacterias *in vitro* para mutación genética, prueba *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, prueba *in vitro* del micronúcleo en ratones y el ensayo *in vitro* / *in vivo* UDS en ratas. Hubo un pequeño aumento (de aproximadamente el doble) en la mutación del ensayo *in vitro* de linfoma efectuado en ratones, en presencia de activación metabólica.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



La rosiglitazona no tuvo efectos sobre el apareamiento o fertilidad en las ratas macho administradas con dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el ABC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de Rosiglitazona de ROSIGLIT MET®). La rosiglitazona alteró el ciclo menstrual (2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) en ratas hembras en asociación con niveles plasmáticos menores de progesterona y estradiol (de aproximadamente 20 y 200 veces el ABC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT MET®, respectivamente). No se observaron estos efectos con 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT MET®). En los monos, la rosiglitazona (0.6 y 4.6 mg/kg/día aproximadamente 3 y 15 veces el ABC en humanos con la dosis máxima diaria recomendada del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT MET®, respectivamente) disminuyó el pico de estradiol sérico de la fase folicular, con una reducción consecuente de la descarga de hormona luteinizante y reducción de los niveles de progesterona en la fase luteínica y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Clorhidrato de metformina: Se han efectuado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (dosificadas durante 104 semanas) y ratones (dosificados durante 91 semanas) con dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dos dosis resultan ser aproximadamente cuatro veces la máxima dosis diaria recomendada para humanos de 2000 mg del componente de metformina de ROSIGLIT MET, sobre la base de las comparaciones del área de superficie corporal.

No se encontró ninguna evidencia de carcinogenicidad con la metformina ni en los ratones macho ni en los ratones hembra. De manera similar, no se observó potencial tumorigénico con la metformina en las ratas macho. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de la metformina en las siguientes pruebas *in vitro* Prueba Ames (S. Typhimurium), prueba de mutación genética (linfomas en ratones) o prueba de aberración cromosómica (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba *in vivo* del micronúcleo de ratones también resultaron negativos.

La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se les administraron dosis de hasta 600 mg/kg/día, lo cual es aproximadamente tres veces la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de metformina de ROSIGLIT MET®, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal.

Toxicología animal:

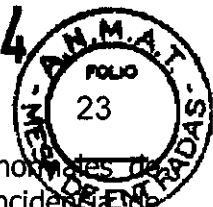
Aumentó el peso de los corazones de ratones (3 mg/kg/día) de ratas (5 mg/kg/día) y perros (2 mg/kg/día) con el tratamiento de rosiglitazona (aproximadamente 5,22 y 2 veces el ABC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT MET®, respectivamente). La medición morfométrica indicó que había hipertrofia en los tejidos cardíacos, lo cual se puede deber a un aumento del trabajo cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



Embarazo: Debido a que la información actual sugiere que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas así como también, un aumento de la mortalidad y morbilidad neonatal, muchos expertos recomiendan utilizar la monoterapia con insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal. No se debe usar ROSIGLIT-MET® durante el embarazo, salvo que el supuesto beneficio justifique el potencial riesgo para el feto.

No existen suficientes estudios y que hayan sido controlados correctamente en mujeres embarazadas tratadas con ROSIGLIT-MET® o sus componentes individuales. No se han llevado a cabo estudios en animales con la combinación de ROSIGLIT MET®. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de los estudios realizados o la metformina en forma individual.

Maleato de rosiglitazona: No hubo efecto sobre la implantación o el embrión con el tratamiento de rosiglitazona durante la etapa temprana del embarazo en ratas, pero el tratamiento durante la etapa media-avanzada de la gestación estuvo asociada con la muerte del feto y retardo en el crecimiento tanto en las ratas como en los conejos. No se observó teratogenicidad con dosis de hasta 3 mg/kg/día en ratas y 100 mg/kg/día en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el ABC humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de ROSIGLIT-MET® respectivamente). La rosiglitazona causó patología placentaria en las ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento en las ratas durante la gestación a través de la lactancia redujo el tamaño de la cría, la viabilidad neonatal y crecimiento post-natal, con retardo en el crecimiento reversible luego de la pubertad. Respecto a los efectos sobre la placenta, embrión / feto y cría, la dosis sin efecto era 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estos niveles sin efecto son aproximadamente 4 veces el ABC humano con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente rosiglitazona de ROSIGLIT MET®.

Clorhidrato de metformina: La metformina no resultó teratogénica en ratas y conejos con dosis hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor de 2 y 6 veces la máxima dosis diaria recomendada para humanos de 2000 mg, sobre la base de la comparación del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial para la metformina.

Trabajo de parto y parto: Se desconoce el efecto de ROSIGLIT-MET® o sus componentes sobre el trabajo de parto o el parto en humanos.

Mujeres en período de lactancia: No se han efectuado estudios con los componentes combinados de ROSIGLIT MET®. En estudios realizados con componentes individuales, se detectaron sustancias relacionadas con la rosiglitazona y también metformina en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si la rosiglitazona y/o metformina se excretan a través de la leche materna humana. Debido a que muchas drogas son excretadas a través de la leche humana, no se debe administrar ROSIGLIT-MET® a mujeres en periodo de lactancia. Si se discontinúa el uso de ROSIGLIT MET®, y si la dieta

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



solamente resulta insuficiente para controlar la glucosa en sangre, se debe considerar la posibilidad de optar por el tratamiento con insulina.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y efectividad de ROSIGLIT-MET® en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: Se conoce que la metformina es principalmente excretada por los riñones y dado que el riesgo de reacciones adversas graves de la droga es mayor en pacientes con disfunción renal, se debe usar ROSIGLIT-MET® solo en pacientes con función renal normal (véase Contraindicaciones, Advertencias y Farmacología clínica, Farmacocinética). Debido a que la vejez está asociada con la reducción de la función renal, se debe tomar ROSIGLIT-MET® con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado al elegir la dosis, sobre la base de un cuidadoso control periódico de la función renal. Generalmente, los pacientes de edad avanzada no deben recibir la dosis máxima de ROSIGLIT-MET® (véase también Advertencias. Posología y Modo de administración).


Reacciones Adversas:

La incidencia y los tipos de reacciones adversas informadas en ensayos clínicos controlados de 26 semanas de duración, utilizando maleato de rosiglitazona en combinación con dosis de clorhidrato de metformina de 2500 mg/día se indican en la Tabla 5, en combinación con las reacciones adversas informadas con monoterapias de rosiglitazona y metformina.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento) informadas por pacientes durante ensayos clínicos doble-ciego de 26 semanas de duración:

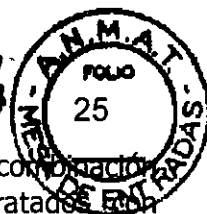
	Monoterapia con rosiglitazona N=2526	Placebo N=601	Monoterapia con metformina N=225	ROSIGLIT METN=338
Término proferido	%	%	%	%
Infección del tracto respiratorio superior	9,9	8,7	8,9	16,0
Lesión	7,6	4,3	7,6	8,0
Cefalea	5,9	5,0	8,9	6,5
Dolor dorsal	4,0	3,8	4,0	5,0
Hiperglucemia	3,9	5,7	4,4	2,1
Fatiga	3,6	5,0	4,0	5,9
Sinusitis	3,2	4,5	5,3	6,2
Diarrea	2,3	3,3	15,6	12,7
Infección viral	3,2	4,0	3,6	5,0
Artralgia	3,0	4,0	2,2	5,0
Anemia	1,9	0,7	2,2	7,1

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Los casos de hipoglucemia en pacientes tratados con rosiglitazona y la combinación máxima de metformina fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con monoterapias de rosiglitazona y metformina. En los estudios doble-ciego, el 3% de los pacientes tratados con rosiglitazona en combinación con dosis máximas de metformina, el 1,3% de los pacientes tratados con monoterapia de metformina, el 0,6% de los pacientes tratados con monoterapia de rosiglitazona, y el 0,2 % de los pacientes con placebo presentaron hipoglucemia.

Hubo un reducido número de pacientes tratados con rosiglitazona que experimentaron efectos adversos de anemia y edema. En resumen, estos casos fueron generalmente leves a moderados en cuanto a la gravedad y no requirieron la discontinuación del tratamiento con rosiglitazona.

Casos de edema fueron informados por el 4,8% de los pacientes tratados con rosiglitazona comparado con el 1,3% de los pacientes con placebo, el 2,2% de pacientes con monoterapia de metformina y el 4,4% de los pacientes con rosiglitazona en combinación con dosis máximas de metformina. Estos tipos de reacciones informadas cuando se utilizó la rosiglitazona en combinación con la metformina fueron similares a aquellas informadas durante la monoterapia con rosiglitazona. Los casos de anemia (7,1%) fueron mas frecuentes en pacientes tratados con la combinación de rosiglitazona y metformina, en comparación con la monoterapia con rosiglitazona.

Los niveles mas bajos de hemoglobina / hematocrito que se registraron previo al tratamiento en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos con la combinación de metformina posiblemente hubieran contribuido a un índice mayor de casos informados de anemia en estos estudios (véase Reacciones adversas, Anormalidades de laboratorio, Hematología)

En estudios doble ciego de 26 semanas de duración se informaron casos de edema con una mayor frecuencia en las pruebas efectuadas combinando rosiglitazona e insulina (insulina, 5,4 % y rosiglitazona en combinación con insulina 14,7 %). Se informaron nuevos casos de aparición o exacerbación de insuficiencia cardiaca-congestiva: 1%: para la monoterapia con insulina, 2% (4 mg) y 3% (8 mg) para terapias con insulina combinada con rosiglitazona (véase Advertencias, Insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos).

En la experiencia post-comercialización con el maleato de rosiglitazona, se informaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la expansión de volumen (Ej. insuficiencia congestiva, edema pulmonar y derrame pleural).

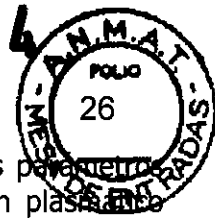
Anormalidades de laboratorio: Hematológico: Se presentaron disminuciones en la media de la hemoglobina y el hematocrito relacionadas con la dosis en pacientes tratados con maleato de rosiglitazona (disminuciones medias en estudios individuales de hasta 1,0 g/dl de hemoglobina; 3,3% de hematocrito). El transcurso de tiempo y la magnitud de las disminuciones fueron similares en pacientes tratados con una combinación de rosiglitazona y otros agentes hipoglucemiantes o rosiglitazona como monoterapia. Los niveles pretratamiento de hemoglobina y hematocrito fueron inferiores en pacientes en los estudios que usaron combinación con metformina y posiblemente hayan contribuido al mayor reporte de casos de anemia. El recuento de glóbulos blancos también disminuyó

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APDDERADA



levemente en pacientes tratados con rosiglitazona. Las disminuciones de los parámetros hematológicos posiblemente estén relacionadas con el aumento de volumen plasmático observado en el tratamiento con rosiglitazona.

En estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración, en los cuales se utilizó clorhidrato de metformina, se observó una disminución de los niveles previamente normales de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de vitamina B₁₂ a partir del complejo factor intrínscico-B₁₂, sin embargo, muy raramente asociada con la anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación del uso de metformina o con la suplementación de vit. B₁₂.

Lípidos: Se han observado cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con maleato de rosiglitazona (véase Estudios clínicos).

Niveles de transaminasas séricas: En estudios clínicos efectuados con 4598 pacientes tratados con maleato de rosiglitazona, abarcando aproximadamente 3600 pacientes-año de exposición, no hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por la droga o niveles de ALT elevados.

En pruebas controladas, el 0.2% de los pacientes tratados con maleato de rosiglitazona experimentaron aumentos reversibles en ALT > 3 veces el límite superior de lo normal, comparado con el 0.2% de los pacientes tratados con placebo y 0.5% de pacientes tratados con comparadores activos. Se observó hiperbilirrubinemia en el 0.3% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con el 0.9% de pacientes tratados con placebo y 1% de pacientes tratados con comparadores activos.

En el programa clínico que incluyó un estudio abierto a largo plazo, la tasa por 100 pacientes de exposición de incremento de ALT 3 veces mayor que el límite superior normal, fue 0.35 para pacientes tratados con maleato de rosiglitazona; 0.59 para pacientes tratados con placebo y 0.78 para pacientes tratados con agentes comparadores activos.

En ensayos clínicos previos a la aprobación, no se presentaron casos de reacciones por idiosincrasia a la droga que condujeran a insuficiencia hepática. En la experiencia post-comercialización con maleato de rosiglitazona, se han reportado casos de aumento de las enzimas hepáticas tres o más veces mayor que el límite superior normal y hepatitis (Ver Precauciones. Efectos hepáticos)

Sobredosificación:

Maleato de rosiglitazona: Se disponen de datos limitados respecto a la sobredosis en humanos. En estudios clínicos con voluntarios, se administró rosiglitazona en dosis orales simples de hasta 20 mg y fue bien tolerada. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de apoyo según lo dicte el estado clínico del paciente.

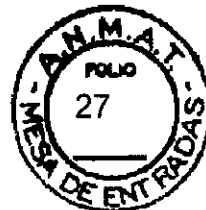
Clorhidrato de metformina: No se ha observado hipoglucemia con la ingestión de hasta 85 g de metformina, a pesar de que se presentó acidosis láctica en tales circunstancias (véase Advertencias). La metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis posiblemente resulte de utilidad para remover la metformina acumulada en paciente con posibles sobredosis de metformina.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría " Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Presentación:

ROSIGLIT-MET® 2 mg / 500 mg:

Envases conteniendo 10, 14, 28, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

ROSIGLIT-MET® 4 mg / 500 mg:

Envases conteniendo 10, 14, 28, 56, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

Conservación:

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

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.183

Dr. Lazar & Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

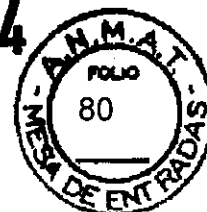
Fecha de última revisión de prospecto:/...../.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



PROYECTO DE ROTULOS – POR TRIPLICADO

**ROSIGLIT-MET®
ROSIGLITAZONA + METFORMINA**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina

Contenido:

10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 2 mg / 500 mg contiene:

- Metformina HCl CD..... 500,00 mg
- Rosiglitazona (como maleato)..... 2,00 mg
- Almidón glicolato sódico..... 1,00 mg
- Avicel PH 200..... 33,00 mg
- Lactosa monoh. Supertab CD..... 38,35 mg
- Estearato de Magnesio..... 5,00 mg
- Povidona..... 20,00 mg
- Opadry..... 15,00 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.183

Dr. Lazar & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

NOTA:

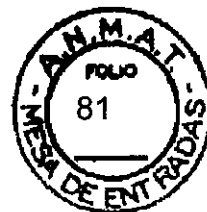
El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 14, 28, 56 y 100 comprimidos recubiertos.

**DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA**

**DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE**

**ELENA RUT ZIFFER
APODERADA**

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial**



ROSIGLIT-MET®
ROSIGLITAZONA + METFORMINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina

Contenido:

10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 4 mg/500 mg:
Metformina HCl CD..... 500,00 mg
Rosiglitazona (como maleato)..... 4,00 mg
Almidón glicolato sódico..... 2,00 mg
Avicel PH 200..... 25,00 mg
Lactosa monoh. Supertab CD..... 42,70 mg
Estearato de Magnesio 5,00 mg
Povidona..... 20,00 mg
Opadry..... 15,00 mg
Oxido de hierro rojo 0,096 mg
Oxido de hierro amarillo 0,048 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”




MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.183

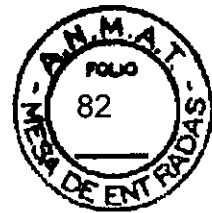
Dr. Lazar & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

NOTA: El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 14, 28, 56 y 100 comprimidos recubiertos.




DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial



ROSIGLIT-MET®
ROSIGLITAZONA + METFORMINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina

Contenido:

500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 2 mg / 500 mg contiene:

- Metformina HCl CD..... 500,00 mg
- Rosiglitazona (como maleato) 2,00 mg
- Almidón glicolato sódico..... 1,00 mg
- Avicel PH 200.....33,00 mg
- Lactosa monoh. Supertab CD38,35 mg
- Estearato de Magnesio 5,00 mg
- Povidona.....20,00 mg
- Opadry..... 15,00 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.183

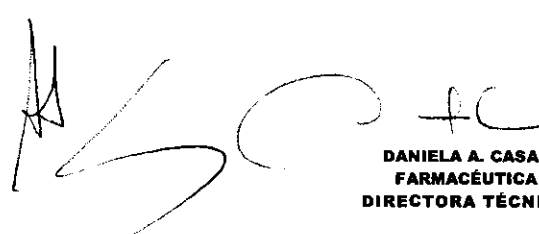
Dr. Lazar & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

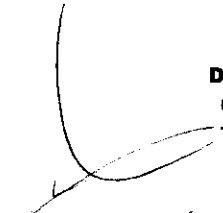
NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



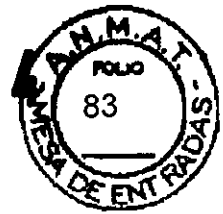
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



**ROSIGLIT-MET®
ROSIGLITAZONA + METFORMINA**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina

Contenido:

500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

- Cada comprimido recubierto de 4 mg/500 mg:
- Metformina HCl CD..... 500,00 mg
- Rosiglitazona (como maleato) 4,00 mg
- Almidón glicolato sódico 2,00 mg
- Avicel PH 200..... 25,00 mg
- Lactosa monoh. Supertab CD 42,70 mg
- Estearato de Magnesio 5,00 mg
- Povidona..... 20,00 mg
- Opadry 15,00 mg
- Oxido de hierro rojo 0,096 mg
- Oxido de hierro amarillo 0,048 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.183

Dr. Lazar & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

NOTA: El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

Uso exclusivo hospitalario