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

Venta Bajo Receta Elaborado España

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

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

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

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

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

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

Maleato de Rosiglitazona 2,65 mg (equivalente a 2 mg de Rosiglitazona); Clorhidrato de Metformina 1.000,00 mg; Glicolato Sódico de Almidón 1,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 41,00 mg; Celulosa Microcristalina 64,00 mg; Lactosa Monohidratada 11,35 mg; Povidona 29-32 30,00 mg; Estearato de Magnesio 6,00 mg; Opadry I amarillo (03B22239) 35,00 mg.

Cada comprimido recubierto de AVANDAMET® 4mg/1.000mg contiene:

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

DESCRIPCIÓN:

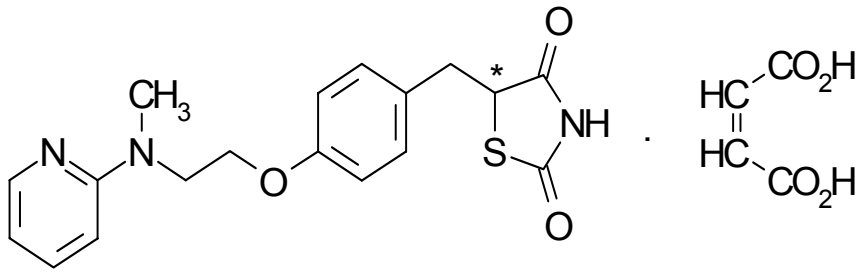
Los comprimidos **AVANDAMET®** (Maleato de Rosiglitazona y Clorhidrato de Metformina) contienen dos drogas hipoglucemiantes orales utilizadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2: Maleato de Rosiglitazona y Clorhidrato de Metformina. La combinación del Maleato de Rosiglitazona y el Clorhidrato de Metformina ha sido previamente aprobada sobre la base de estudios clínicos efectuados en personas con diabetes mellitus tipo 2, inadecuadamente controladas con Metformina solamente. Se puede obtener mayor información sobre la eficacia y seguridad de las monoterapias con Rosiglitazona y Metformina en la información para prescribir de cada droga individual.

El Maleato de Rosiglitazona es un agente antidiabético oral que actúa principalmente aumentando la sensibilidad a la insulina. La Rosiglitazona mejora el control glucémico, al tiempo que reduce los niveles de insulina circulante. Estudios farmacológicos en modelos animales indican que la rosiglitazona mejora

la sensibilidad a la insulina en el músculo y tejido adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática. El Maleato de rosiglitazona no está relacionado ni química ni funcionalmente con sulfonilureas, biguanidas o inhibidores de la alfa glucosidasa.

Químicamente, el maleato de rosiglitazona es (±) - 5 - [[4 -[2 - (metil-2-piridinilamino) etoxi]fenil]metil] - 2, 4-tiazolidinadiona, (Z) - 2 - butenodiato (1:1) con un peso molecular de 473,52 (357,44 base libre). La molécula tiene un solo centro quiral y se encuentra presente como un racemato. Debido a la rápida interconversión, los enantiómeros no se pueden distinguir funcionalmente. La fórmula molecular es C_{18} H_{19} N_3 O_3 S. C_4 H_4 O_4. El maleato de rosiglitazona es un sólido blanco a blancuzco con un punto de fusión entre 122ºC y 123ºC. Los valores de pKa del Maleato de rosiglitazona son 6,8 y 6,1. Es fácilmente soluble en etanol y en una solución buffer acuosa de pH 2,3; la solubilidad disminuye al aumentar el pH en el rango fisiológico.

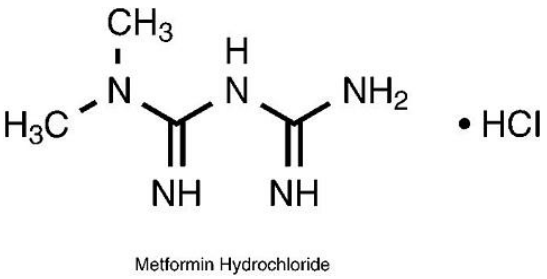
La fórmula estructural es:



Maleato de rosiglitazona

El clorhidrato de metformina (N,N-clorhidrato de diamida dimetilimidodicarbonimidica) no está relacionada ni química ni farmacológicamente con otras clases de agentes hipoglucemiantes orales. El clorhidrato de metformina es un compuesto microcristalino blanco a casi blanco con una fórmula molecular de C_4 H_{11} N_5 – HCl y un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina se disuelve libremente en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El valor de pKa de la metformina es 12,4. El pH de un 1% de solución acuosa de clorhidrato de metformina es 6,68.

La fórmula estructural de la metformina es la siguiente:



Clorhidrato de metformina

AVANDAMET® se administra por vía oral; los comprimidos contienen maleato de rosiglitazona y clorhidrato de metformina equivalente a: 2 mg de rosiglitazona con 500 mg de clorhidrato de metformina (2 mg/500mg), 4 mg de rosiglitazona con 500 mg de clorhidrato de metformina (4 mg/500 mg), 2 mg de rosiglitazona con 1.000 mg de clorhidrato de metformina (2 mg/1.000mg) y 4 mg de rosiglitazona con 1.000 mg de clorhidrato de metformina (4 mg/1.000 mg). Además, cada comprimido contiene los

siguientes excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol 400, povidona 29-32, glicolato sódico de almidón, dióxido de titanio y uno o más de los siguientes principios: Óxidos de hierro amarillo y rojo.

INDICACIONES:

Se recomienda la administración de **AVANDAMET®** junto con una dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento dual de rosiglitazona y metformina es adecuado.

El manejo de la diabetes mellitus tipo 2 debe incluir un control dietético. La restricción calórica, pérdida de peso y el ejercicio físico son esenciales para el tratamiento adecuado del paciente diabético, ya que ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto resulta importante no sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también para conservar la eficacia del tratamiento con esta droga. Antes de iniciar o aumentar el tratamiento antidiabético oral para pacientes con diabetes tipo 2, se debe investigar y tratar las causas secundarias del deficiente control glucémico, como por ejemplo, infecciones.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción: **AVANDAMET®** combina dos agentes antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: Maleato de rosiglitazona, un miembro de la clase de las tiazolidinadionas, y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas. Las tiazolidinadionas son agentes sensibles a la insulina que actúan principalmente mejorando la utilización de glucosa periférica, mientras que las biguanidas actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

La rosiglitazona, un miembro de la clase de agentes antidiabéticos de las 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 (PPARγ). En humanos, los receptores PPAR 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 PPARγ regula la transcripción 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 PPARγ 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 un aumento en la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos musculares, adiposos y hepáticos. 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 hipoglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal 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 de la 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: **AVANDAMET®**: En un estudio de bioequivalencia y proporcionalidad de dosis de **AVANDAMET®** 4 mg/500 mg, 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.

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

		Parámetro farmacocinético			
Régimen	N	$ABC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/ml)	$C_{máx}$ (ng/ml)	$T_{máx}$ * (h)	T1/2 (h)
Rosiglitazona					
A	25	1.442 (324)	242 (70)	0,95 (0,48 - 2,47)	4,26 (1,18)
B	25	1.398 (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	7.116 (2.096)	1.106 (329)	2,97 (1,02 - 4,02)	3,46 (0,96)
B	25	7.413 (1.838)	1.135 (253)	2,50 (1,03 - 3,98)	3,36 (0,54)
C	24	6.945 (2.045)	1.080 (327)	2,97 (1,00 - 5,98)	3,35 (0,59)

* = Media y rango presentado para $T_{máx}$

Clave de régimen: Régimen A: 4 mg/500 mg **AVANDAMET®.**

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 **AVANDAMET®.**

La administración de **AVANDAMET®** 4 mg/500 mg 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 $T_{máx}$ 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 **AVANDAMET®**, 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 bajo 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 metformina de 500 mg y 1.500 mg, y de 850 mg a 2.550 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 (Vss/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 metformina está negligentemente unida a las proteínas plasmáticas. La metformina se particiona en los eritrocitos, muy probablemente como una 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 < 1 µg/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 extensivamente, 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 de la insulina que tiene la rosiglitazona.

Los datos *in vitro* demuestran que la rosiglitazona es metabolizada predominantemente por el Citocromo P_{450} (CYP), isoenzima 2C8, con CYP2C9 contribuyendo como una vía de metabolización menor. Luego de la administración oral o intravenosa del maleato de [^{14}C] 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 ^{14}C 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 medio de la 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 de eritrocito sea un compartimiento de distribución.

Poblaciones especiales:

Deterioro de la función 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 **AVANDAMET®** está contraindicada en estos pacientes.

Deficiencia hepática: El clearance oral de la rosiglitazona libre fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa (clase Child-Pugh B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado, la $C_{máx}$ libre y el $ABC_{o\text{-}inf}$ 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 **AVANDAMET®** si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles séricos de transaminasas (ALT > 2,5 veces del límite superior a lo 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 = 331 ≥ 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 del clorhidrato de metformina en ancianos sanos sugieren que el clearance total en plasma de la metformina disminuye, la vida media se prolonga y $C_{máx}$ 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 debería iniciar el tratamiento con metformina y, por ende, el tratamiento con **AVANDAMET®** en pacientes ≥ 80 años de edad, a menos que la medición del clearance de creatinina demuestre que no se reduce 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.

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 hispánicos (n = 24).

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

Se establecieron los parámetros farmacocinéticos de rosiglitazona en niños usando un análisis farmacocinético poblacional con datos escasos de 96 pacientes pediátricos en un estudio clínico pediátrico simple incluyendo 33 niños y 63 niñas con edades comprendidas entre 10 a 17 años (rango de peso desde 35 a 178,3 kg). Las medias poblacionales CL/F y V/F de rosiglitazona fueron 3,15 l/hr y 13,5 l respectivamente. Estos estimados de CL/F y V/F fueron consistentes con los parámetros típicos estimados de un análisis previo de la población adulta.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo de drogas con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico doble ciego, randomizado de 32 semanas, a 468 pacientes sin tratamiento previo de drogas, con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlado con dieta y ejercicio solamente (nivel basal promedio de la GPA 198 mg/dl y nivel basal promedio de la HbA1c 8,8%), se les administró aleatoriamente **AVANDAMET®** 2 mg/500 mg, rosiglitazona 4 mg, o metformina 500 mg como terapia inicial. Las dosis se incrementaron a intervalos de 4 semanas hasta un máximo de 8 mg/2.000 mg de **AVANDAMET®**, 8 mg de rosiglitazona, y 2.000 mg de metformina hasta alcanzar una glucosa promedio diaria de ≤110 mg/dl. Luego de alcanzado el nivel inicial de dosificación, se administraron **AVANDAMET®**, rosiglitazona y metformina en regímenes de dos veces al día. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la GPA y la HbA1c en pacientes tratados con **AVANDAMET®** comparado con pacientes tratados tanto con rosiglitazona como con metformina sola **(véase Tabla 2).**

Tabla 2: Parámetros glucémicos de un estudio de 32 semanas de duración de AVANDAMET® como terapia inicial.

	AVANDAMET®	**Rosiglitazona**	**Metformina**

Dosis Media Final	7,2 mg/1.799 mg	7,7 mg	1.847 mg
N **GPA (mg/dl)**	152	155	150
Nivel basal (promedio)	201	194	199
Cambio del nivel basal (promedio)	-74	-47	-51
Diferencia entre **AVANDAMET®** y monoterapia (media ajustada)		-22*	-22*
% de pacientes que alcanzan el objetivo de GPA <126 mg/dl ≤110 mg/dl	 63% 39%	 38% 20%	 37% 15%
HbA1c (%)			
Nivel basal (promedio)	8,9%	8,8%	8,8%
Cambio del nivel basal (promedio)	-2,3%	-1,6%	-1,8%
Diferencia entre **AVANDAMET®** y monoterapia (media ajustada)		-0,6*	-0,4*
% de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA1c <7,0% ≤6,5%	 77% 60%	 58% 36%	 57% 39%

* p < 0,001 **AVANDAMET®**comparado con rosiglitazona o metformina.

En la Tabla 3 se muestran los perfiles lipídicos de **AVANDAMET®,** así como los de rosiglitazona y metformina administradas como monoterapias.

Tabla 3: Resumen de los cambios de la media* de lípidos de un estudio de 32 semanas de duración de AVANDAMET® como terapia inicial.

	AVANDAMET® **N†= 132**	**Rosiglitazona** **N†= 128**	**Metformina** **N†= 117**
Colesterol Total (mg/dl) Nivel basal (promedio) % Cambio del nivel basal	 200,4 -2,2%	 198,4 5,3%	 201,6 -9,0%

(promedio)			
LDL (mg/dl) Nivel basal (promedio) % Cambio del nivel basal (promedio)	 113,8 -0,2%	 114,6 4,5%	 116,0 -10,7%
HDL (mg/dl) Nivel basal (promedio) % Cambio del nivel basal (promedio)	 42,6 5,8	 42,8 3,1%	 42,9 0,0%
Triglicéridos (mg/dl) Nivel basal (promedio) % Cambio del nivel basal (promedio)	 180,3 -18,7%	 166,6 -4,8%	 175,7 -15,4%

* Datos presentados como media geométrica a lo largo de toda la tabla.

†N= número de pacientes con nivel basal y valor del fin de tratamiento.

Los pacientes seleccionados en el estudio doble ciego descripto arriba, con la HbA1c>11% o la GPA>270 mg/dl, no fueron elegidos para el tratamiento ciego pero fueron tratados con **AVANDAMET®** (4 mg/1.000 mg hasta una dosis máxima de 8 mg/2.000 mg). La terapia con **AVANDAMET®** redujo la HbA1c media desde el nivel basal de 11,8% a 7,8% y la GPA media de 305 mg/dl a 166 mg/dl. Debido a la falta de comparadores directos en esta evaluación, no es posible determinar de la contribución exacta de la rosiglitazona y metformina así como dieta y ejercicio, a la mejora observada del control glucémico.

Terapia de segunda línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con clorhidrato de metformina

AVANDAMET® no ha sido estudiado como terapia de segunda línea; sin embargo, se comparó la combinación del maleato de rosiglitazona y clorhidrato de metformina con las monoterapias de rosiglitazona y metformina en estudios clínicos en los que se evaluó la eficacia de terapia de segunda línea.

Se demostró la bioequivalencia de **AVANDAMET®** con comprimidos de maleato de rosiglitazona y clorhidrato de metformina coadministrados (véase **Farmacología Clínica, Farmacocinética**).

El parámetro de cambios LDL, HDL y colesterol total luego del tratamiento con rosiglitazona en combinación con metformina fue generalmente similar a aquel observado en la monoterapia con rosiglitazona, y se observó una pequeña disminución en la media de triglicéridos con la terapia combinada.

Un total de 670 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en 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 un 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 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 4).

Tabla 4: Parámetros glucémicos de un estudio de 26 semanas de duración combinando rosiglitazona + metformina como terapia de segunda línea

	Metformina	4 mg de rosiglitazona una vez por día + metformina	8 mg de rosiglitazona una vez por día + metformina
N **GPA (mg/dl)**	113	116	110
Nivel basal (promedio)	214	215	220
Cambio del nivel basal (promedio)	6	-33	-48
Diferencia con metformina solamente (media ajustada)		-40*	-53*
Respondedores (≥ 30 mg/dl de disminución del nivel basal)	20%	45%	61%
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 ajustada)		-1,0*	-1,2*
Respondedores (≥ 0,7% de disminución del nivel basal)	11%	45%	52%

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

En un 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

General:

- La dosificación del tratamiento antidiabético con **AVANDAMET®** debe ser individualizada sobre la base de la eficacia y tolerancia, procurando no excederse de la máxima dosis diaria recomendada de 8 mg/2.000 mg. Si se realizan incrementos en la dosis de rosiglitazona, debe monitorearse cuidadosamente por los eventos adversos relacionados a la retención de líquidos. (véase **ADVERTENCIAS – Maleato de rosiglitazona** – Insuficiencia cardíaca y otros efectos cardíacos).
- Se debe administrar **AVANDAMET®** en dosis divididas junto con las comidas, con un aumento gradual de la 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. Se debe usar la glucosa plasmática en ayunas **(GPA)** para determinar la respuesta terapéutica a **AVANDAMET®**.

AVANDAMET® en pacientes sin tratamiento previo de drogas (Terapia Inicial): La dosis inicial recomendada de **AVANDAMET®** como terapia inicial es 2 mg/500 mg administrado una o dos veces al día. Para pacientes con HbA1c>11% o GPA>270 mg/dl, debe considerarse la dosis inicial de 2 mg/500 mg dos veces al día. Si los pacientes no están adecuadamente controlados luego de 4 semanas, la dosis de **AVANDAMET®** puede aumentarse en incrementos de 2 mg/500 mg por día hasta un máximo de 8 mg/2.000 mg diarios administrado en dosis divididas.

AVANDAMET® en pacientes inadecuadamente controlados con rosiglitazona o metformina como monoterapias (Terapia de Segunda Línea): La selección de dosis de **AVANDAMET®** como terapia de segunda línea debe basarse en las dosis actuales de rosiglitazona y/o metformina que ingiere el paciente.

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 **AVANDAMET®** es 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total) más la dosis de metformina que ya está tomando (véase **Tabla 5**).

Para pacientes inadecuadamente controlados con rosiglitazona como monoterapia: La dosis inicial habitual de **AVANDAMET®** es de 1.000 mg de metformina (dosis diaria total) más la dosis de rosiglitazona que ya está tomando (véase **Tabla 5**).

Tabla 5 . Dosis inicial de AVANDAMET® para Terapia de Segunda Línea

Terapia anterior	Dosis inicial habitual de **AVANDAMET®**	
Dosis diaria total	Potencia del comprimido	Número de comprimidos
Metformina HCl *		
1.000 mg/día	2 mg/500 mg	1 comprimido dos veces/día
2.000 mg/día	2 mg/1.000 mg	1 comprimido 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

* Para pacientes tratados con dosis de clorhidrato de metformina entre 1.000 y 2.000 mg/día, el inicio del tratamiento con **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®** en incrementos de 4 mg de rosiglitazona y/o 500 mg de metformina, hasta la máxima dosis diaria recomendada de 8 mg/2.000 mg.

No se han llevado a cabo estudios que evalúen específicamente la seguridad y eficacia de **AVANDAMET®** en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales y que hayan cambiado a **AVANDAMET®**. Cualquier cambio de tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y con un control adecuado a medida que se presenten cambios en el control glucémico.

Poblaciones específicas de pacientes:

No se recomienda el uso de **AVANDAMET®** durante el embarazo.

Ancianos: La dosis inicial y de mantenimiento de **AVANDAMET®** debe ser conservadora en pacientes con edad avanzada, debido al potencial de disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia *renal*: 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 **AVANDAMET®**. 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**).

Insuficiencia hepática: No se debe iniciar el tratamiento con **AVANDAMET®** si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles séricos de transaminasas (ALT > 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 **AVANDAMET®** y en forma periódica de allí en adelante (véase **Precauciones, Efectos hepáticos**).

Niños: No hay suficientes datos para recomendar el uso pediátrico de rosiglitazona.

CONTRAINDICACIONES:

Los comprimidos de **AVANDAMET®** (maleato de rosiglitazona y clorhidrato de metformina) están contraindicados para pacientes con:

- Enfermedad o disfunción renal (ej.: Como sugieren los niveles de creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl para los hombres y ≥ 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**).
- 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 **AVANDAMET®** temporariamente 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:

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 AVANDAMET®; 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 una hipoperfusión e hipoxemia significativa de los tejidos. La acidosis láctica se caracteriza por los niveles elevados de lactato en la sangre (> 5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, problemas 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 µg/ml.**

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1.000 pacientes-año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1.000 pacientes-año). Los casos reportados 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 monitoreo regular de la función renal en el caso de los pacientes que estén tomando AVANDAMET® y mediante el uso de la dosificación mínima efectiva de AVANDAMET®. En particular, el tratamiento de personas mayores, debe acompañarse con un control cuidadoso de la función renal. No se debe iniciar el tratamiento con AVANDAMET® en el caso de pacientes ≥ 80 años de edad, a menos que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, ya que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además,

AVANDAMET® debe ser discontinuado rápidamente en presencia de cualquier condición asociada con la hipoxemia, 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 AVANDAMET®. Los pacientes deben ser prevenidos contra la ingesta excesiva de alcohol, tanto aguda como crónica, cuando toman AVANDAMET®, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Por otro lado, se debe discontinuar temporariamente el uso de AVANDAMET® previo a cualquier estudio de radiocontrastre 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 malestares, mialgias, problemas respiratorios, aumento de somnolencia y malestar abdominal inespecífico. La presencia de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes debe ser asociada 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 AVANDAMET® 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 AVANDAMET®, 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.

Los niveles de lactato en plasma venoso - en ayunas - por arriba del límite superior a lo normal pero menor que 5 mmol/l en pacientes que estén tomando AVANDAMET® no necesariamente indican acidosis láctica inminente y posiblemente puedan ser explicados por otros mecanismos, tales como una 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 AVANDAMET®, se debe discontinuar el uso de esta droga inmediatamente 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 efectuar 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, sola o combinada con otros agentes antidiabéticos, puede causar retención de líquidos, que posiblemente aumente o dé lugar a una insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben ser observados por signos y

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

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase 1 y 2 según la Asociación de Cardiología de Nueva York, tratados con rosiglitazona tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Un estudio ecocardiográfico, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración, se llevó a cabo en 224 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca congestiva clase 1 ó 2 según la Asociación de Cardiología de Nueva York (fracción de eyección ≤45%), con terapia previa antidiabética y para insuficiencia cardíaca congestiva . Un comité independiente condujo una evaluación ciega de eventos relacionados con líquido (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva) y hospitalizaciones cardiovasculares de acuerdo a criterios predeterminados (adjudicación). Aparte de la adjudicación, los investigadores reportaron otros eventos cardiovasculares. Aunque no se observaron diferencias de tratamiento con cambios en la línea de base de la fracción de eyección, se observaron más eventos adversos cardiovasculares con el tratamiento con rosiglitazona comparado con placebo durante las 52 semanas del estudio (véase **Tabla 6**).

Tabla 6. Eventos adversos cardiovasculares emergentes en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (clase 1 y 2 según la Asociación de Cardiología de Nueva York) tratados con rosiglitazona o placebo (en adición a terapia previa antidiabética y para insuficiencia cardíaca congestiva)

Eventos	**Placebo** N=114 n(%)	**Rosiglitazona** N=110 n(%)
Adjudicado		
Muertes cardiovasculares	4 (4)	5 (5)
Deterioro de la insuficiencia cardíaca congestiva • Con hospitalización por la noche • Sin hospitalización por la noche	4 (4) 4 (4) 0 (0)	7 (6) 5 (5) 2 (2)
Nuevo o deterioro del edema	10 (9)	28 (25)
Nueva o deterioro de la disnea	19 (17)	29 (26)
Incrementos en la medicación para la insuficiencia cardíaca congestiva	20 (18)	36 (33)
Hospitalización cardiovascular*	15 (13)	21 (19)
Reportado por el investigador – No adjudicado		
Eventos adversos isquémicos • Infarto de miocardio	5 (4) 2 (2)	10 (9) 5 (5)

• Angina	3 (3)	6 (5)

* Incluye hospitalizaciones por cualquier razón cardiovascular.

Los pacientes con estado cardíaco clase 3 y 4 según la Asociación de Cardiología de Nueva York, no fueron incluidos en los ensayos clínicos con maleato de rosiglitazona. **AVANDAMET®** no está recomendada para pacientes con estado cardíaco clase 3 y 4 según la Asociación de Cardiología de Nueva York.

Las tiazolidinadionas en combinación con insulina, pueden incrementar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares. En tres estudios de 26 semanas de duración, efectuados en pacientes con diabetes Tipo 2; 216 recibieron 4 mg de rosiglitazona más insulina, 322 recibieron 8 mg de rosiglitazona más insulina, y 338 recibieron insulina solamente. Estos estudios incluyeron pacientes que padecían diabetes desde hace mucho tiempo, con una alta prevalencia de complicaciones médicas preexistentes, incluyendo neuropatía periférica, retinopatía, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular e insuficiencia cardíaca congestiva. En estos estudios clínicos, se observó un aumento en la incidencia de edema, insuficiencia cardíaca y otros eventos cardiovasculares adversos, en pacientes que estaban recibiendo la terapia combinada con rosiglitazona e insulina, comparado con insulina más placebo. Los pacientes que experimentaron eventos cardiovasculares eran, en promedio, mayores y tenían una duración más larga de la diabetes. Estos eventos cardiovasculares se observaron tanto con las dosis de 4 mg como con la de 8 mg diarios de rosiglitazona. En esta población, sin embargo, no fue posible determinar factores específicos de riesgo que pudieran ser utilizados para identificar a todos los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca y otros eventos cardiovasculares que estuvieran bajo dicha terapia combinada. Tres de cada diez pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca estando con la terapia combinada durante la etapa doble ciego de los estudios a dosis fija, no tenían evidencia conocida previa de insuficiencia cardíaca congestiva, o enfermedad cardíaca preexistente.

En un estudio doble ciego efectuado con pacientes con diabetes Tipo 2, con insuficiencia renal crónica (112 recibieron 4 mg u 8 mg de rosiglitazona más insulina, y 108 recibieron control con insulina), no hubo diferencia entre los efectos cardiovasculares observados con rosiglitazona en combinación con la insulina, y aquellos observados en el control con insulina.

Los pacientes tratados con la combinación de **AVANDAMET®** e insulina deben ser monitoreados para detectar posibles efectos cardiovasculares adversos. Esta terapia combinada debe ser discontinuada en el caso de que los pacientes no respondan de manera manifiesta por una reducción de HbA1c o por la dosis de insulina, luego de 4 ó 5 meses de terapia, o que desarrollen efectos adversos significativos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

No hay estudios que hayan evaluado la eficacia y seguridad de **AVANDAMET®** en combinación con insulina. El uso de **AVANDAMET®** en combinación con insulina está contraindicado.

PRECAUCIONES:

General: 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 creatinina sérica por arriba del límite superior a lo normal de acuerdo a su edad, no deben tomar **AVANDAMET®**. En el caso de pacientes con edad

avanzada, **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®** en la dosificación máxima del componente de metformina, es decir, 2.000 mg (véase **Advertencias y Posología y Modo de administración**).

Antes de iniciar el tratamiento con **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®** si se presenta evidencia de deficiencia 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 disposición de la metformina, como el caso de las drogas catiónicas que son eliminadas mediante la secreción tubular renal (véase **Precauciones, Interacciones**), 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 de contraste intravasculares con materiales yodados pueden causar una alteración aguda de la función renal y han sido asociados con la acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (ver **Contraindicaciones**). Por lo tanto, los pacientes que esperan realizar algunos de estos estudios deben discontinuar temporariamente el uso de **AVANDAMET®** en el momento o antes del procedimiento, y no tomarlo dentro de las 48 hs. posteriores al procedimiento; solamente pueden retomarlo 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 del miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por la hipoxemia han sido asociadas con la acidosis láctica y posiblemente causen azoemia pre-renal. En tales circunstancias, los pacientes que estén tomando **AVANDAMET®** deben discontinuar el uso de esta droga rápidamente.

Procedimientos quirúrgicos: El uso de **AVANDAMET®** debe ser temporariamente 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.

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 **AVANDAMET®**.

Deterioro de la función hepática: Como la deficiencia hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, generalmente los pacientes con antecedentes clínicos o de laboratorio de enfermedad hepática deben evitar el uso de **AVANDAMET®**.

Niveles de vitamina B_{12}: En pruebas clínicas controladas de 29 semanas del clorhidrato de metformina, se observó una disminución de los niveles previamente normales de vitamina B_{12}, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Dicha disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B_{12} del complejo del factor intrínseco B_{12}, es, sin embargo, muy raramente asociada con la anemia y aparenta ser rápidamente reversible con la discontinuación de la metformina o con la suplementación de vitamina B_{12}. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que estén siendo tratados con **AVANDAMET®** y cualquier aparente anormalidad debe ser adecuadamente investigada y tratada (ver **Precauciones, Pruebas de Laboratorio**). Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción deficiente de vitamina B_{12} o calcio) parecen estar más predispuestos a desarrollar niveles anormales de B_{12}. En el caso de estos pacientes, puede resultar útil el control de niveles séricos de vitamina B_{12} en intervalos de dos a tres años.

Cambio de estado clínico del diabético previamente controlado: Un paciente con diabetes tipo 2 - previamente bien controlado con **AVANDAMET®** - que haya desarrollado anormalidades o enfermedad clínicas (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 detener el uso de **AVANDAMET®** inmediatamente y tomar otras 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 diabético se expone a una situación estresante como fiebre, trauma, infección, o cirugía, posiblemente experimente una pérdida temporal de control glucémico. En tales circunstancias, posiblemente sea necesario suspender la toma de **AVANDAMET®** y administrar temporariamente insulina. **AVANDAMET®** puede ser retomado luego de que el episodio agudo haya sido resuelto.

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

Edema: Se debe utilizar **AVANDAMET®** 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 tiazolidinadionas, incluyendo la rosiglitazona, pueden causar retención de líquidos - lo cual puede exacerbar o provocar insuficiencia cardíaca congestiva - los pacientes que presenten riesgo de insuficiencia cardíaca deben utilizar **AVANDAMET®** 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**).

Edema macular: Se ha reportado edema macular en la experiencia post-comercialización en algunos pacientes que estaban bajo tratamiento con rosiglitazona u otra tiazolidinadiona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero algunos de ellos, parecen haber sido diagnosticados durante los exámenes oftalmológicos de rutina. Al momento de diagnosticar edema macular, la mayoría de los pacientes tenían edema periférico. Luego de discontinuar el tratamiento con la tiazolidinadiona, algunos pacientes han mejorado el edema macular. Los pacientes con diabetes deberían realizar exámenes oculares periódicos por un oftalmólogo. Además, cualquier diabético que reporte cualquier clase de síntoma visual, debería concurrir rápidamente a un oftalmólogo, aún cuando existan condiciones físicas o medicaciones subyacentes. (Ver **REACCIONES ADVERSAS, Adultos**)

Aumento de peso: En un estudio doble ciego de **AVANDAMET®** como terapia inicial, fue observado un aumento de peso medio (percentilo 25°, 75°) de 0,05 kg (-3,45; 3,0) en comparación con un aumento de 1,7 kg (-1,2; 4,5) con rosiglitazona y una disminución de 2,2 kg (-5,5; -0,5) con metformina.

Se observó aumento de peso relacionado con el uso de rosiglitazona sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes (Tabla 7). El mecanismo del aumento de peso no es claro pero probablemente

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

En un estudio de 24 semanas de duración en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años, tratados con rosiglitazona 4 mg a 8 mg por día reportaron una ganancia de peso promedio de 2,8 kg (25°, 75° Percentilos: 0,0; 5,8).

En la experiencia de post-comercialización con rosiglitazona sola o en combinación con otros agentes hipoglucémicos, ha habido reportes poco frecuentes de aumentos rápidos inusuales en el peso y aumentos en exceso generalmente observados en estudios clínicos. Los pacientes que experimentan estos aumentos deben ser evaluados por retención de líquidos y eventos relacionados con el volumen como edema excesivo e insuficiencia cardíaca congestiva.

Hematología: Tomando en cuenta todos los ensayos clínicos controlados, se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito (disminuciones medias en estudios individuales ≤ 1,0 g/dl y ≤ 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. La disminución de la hemoglobina fue observada más frecuentemente en la terapia combinada de rosiglitazona y metformina, más que en la terapia con rosiglitazona sola. La deficiencia de Vitamina B_{12} puede contribuir con la disminución observada en la hemoglobina (Ver **Precauciones, Clorhidrato de Metformina, niveles de Vitamina B_{12}**). El recuento de glóbulos blancos también disminuyó ligeramente en pacientes tratados con rosiglitazona. Pequeñas disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito también han sido reportadas en pacientes pediátricos 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 tiazolidinadionas, puede provocar ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias. Como resultado, estas pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de embarazo mientras estén siendo tratadas con **AVANDAMET®** (véase **Precauciones, Embarazo**). De este modo, se recomienda usar un 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 (Ver **INTERACCIONES 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 **AVANDAMET®**.

Efectos hepáticos: Otra droga de la clase de la tiazolidinadiona, la troglitazona, fue asociada con la hepatotoxicidad idiosincrática, y se reportaron casos aislados de insuficiencia hepática, transplantes 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 el límite superior a lo normal) comparado con placebo. También se reportaron casos aislados de ictericia reversible.

En estudios clínicos previos a la aprobación realizados con 4.598 pacientes tratados con maleato de rosiglitazona, abarcando aproximadamente 3.600 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.

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 a lo 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 en los Estados Unidos de Norteamérica, la cual estaba asociada con la hepatotoxicidad idiosincrática y casos raros de insuficiencia hepática, transplantes de hígado, y muerte durante su uso clínico. Mientras se espera la disponibilidad de los resultados de los estudios clínicos adicionales controlados a largo plazo y los datos adicionales de seguridad de post-comercialización, se recomienda que los pacientes tratados con **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®** y periódicamente luego de iniciarlo, según lo juzgue el médico. Los pacientes que hayan experimentado un aumento de los niveles enzimáticos del hígado en la línea basal (ALT > 2,5 veces el límite superior a lo normal) no deben iniciar el tratamiento con **AVANDAMET®**. Los pacientes que experimenten un leve aumento de las enzimas hepáticas (ALT ≤ 2,5 veces el límite superior a lo normal) en la línea basal o durante la terapia con **AVANDAMET®** deberían ser examinados a fin de determinar la causa de elevación de las enzimas hepáticas. El inicio o continuación del tratamiento con **AVANDAMET®** en pacientes con elevaciones leves de las enzimas hepáticas deben evaluarse con precaución e incluir un cuidadoso seguimiento clínico, incluyendo un monitoreo 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 a lo normal, en pacientes que sigan el tratamiento con **AVANDAMET®**, los niveles de enzimas hepáticas deben ser chequeados nuevamente tan pronto sea posible. Si los niveles ALT permanecen > 3 veces el límite superior a lo normal, el tratamiento con **AVANDAMET®** debe ser discontinuado.

Si algún paciente manifiesta síntomas que sugieren disfunción hepática, la cual puede incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura por causas inexplicables, se deben chequear 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 **AVANDAMET®**.

No existen datos disponibles provenientes de ensayos clínicos para evaluar la seguridad de **AVANDAMET®** en pacientes que hayan experimentado anormalidades hepáticas, disfunción hepática o ictericia mientras estaban tomando troglitazona. **AVANDAMET®** no debe ser usado en pacientes que hayan tenido ictericia durante el tratamiento con troglitazona**.**

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

Se recomienda a todos los pacientes el monitoreo de las enzimas hepáticas previo a iniciar el tratamiento con **AVANDAMET®**, y en forma periódica de allí en adelante (**véase Precauciones, Efectos hepáticos y Reacciones adversas, Niveles de transaminasa 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.

Mientras que la anemia megaloblástica fue raramente observada en el tratamiento con metformina, si existen síntomas, debe descartarse la deficiencia de vitamina B_{12}.

Información para el paciente: Se debe informar al paciente sobre los potenciales riesgos y ventajas de **AVANDAMET®** y los modos alternativos de tratamiento. También se le debe informar acerca de la importancia del cumplimiento con 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 testeo regular de la glucosa en sangre, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la función renal y los parámetros hematológicos. Se debe informar al paciente que **AVANDAMET®** 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 desarrollo, como se describe en la sección de **Advertencias y Precauciones**. Los pacientes deben discontinuar el uso de **AVANDAMET®** inmediatamente y notificar rápidamente a su médico si se presenta hiperventilación por causas inexplicables, mialgia, malestar, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Una vez que el paciente se encuentre estabilizado con cualquier nivel de dosificación de **AVANDAMET®**, los síntomas gastrointestinales – los cuales son comunes durante el inicio del tratamiento con metformina – posiblemente no estén relacionados con la droga. La incidencia 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 **AVANDAMET®**.

Se debe informar al paciente que se les extraerá sangre para chequear su función hepática antes de comenzar el tratamiento y periódicamente luego de iniciarlo, según lo juzgue el médico. Los pacientes con síntomas inexplicables de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura, deben informar inmediatamente estos síntomas 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 **AVANDAMET®**, deben informar inmediatamente estos síntomas a su médico.

El tratamiento con **AVANDAMET®**, 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 **AVANDAMET®** (véase **INTERACCIONES, Embarazo**). De este modo, se recomienda usar un método anticonceptivo adecuado en mujeres premenopáusicas. Este posible efecto no ha sido específicamente investigado en estudios clínicos, de manera que se desconoce la frecuencia de esta ocurrencia.

*Interacciones con drogas***:** Un inhibidor del CYP2C8 (como el gemfibrozil) puede aumentar el ABC de rosiglitazona y un inductor del CYP 2C8 (como la rifampicina) puede disminuir el ABC de rosiglitazona. Asimismo, si un inductor o un inhibidor del CYP 2C8 es comenzado o finalizado durante el tratamiento con rosiglitazona, cambios en el tratamiento de la diabetes pueden ser necesarios respecto de la respuesta clínica.

Aunque las interacciones con drogas catiónicas (ej.: Amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima y vancomicina) permanecen teóricas (excepto la cimetidina), se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes y ajustar la dosis de **AVANDAMET®** y/o la interferencia de la droga, en pacientes que están tomando medicaciones catiónicas que se excretan por el sistema secretor de la vía tubular renal proximal.

Cuando se administra a pacientes que están tomando **AVANDAMET®**, drogas que producen hiperglucemia y pueden provocar pérdida del control glucémico, los pacientes deben ser estrechamente observados para mantener un control glucémico adecuado (Ver **INTERACCIONES**).

INTERACCIONES:

Maleato de rosiglitazona: *Drogas que inhiben, inducen o son metabolizadas por el Citocromo P_{450}*: Los estudios *in vitro* del metabolismo de la droga sugieren que la rosiglitazona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe ninguna de las principales enzimas del citocromo P_{450}. Los datos *in vitro* demuestran que la rosiglitazona es metabolizada predominantemente por CYP2C8, y en menor grado por 2C9.

Gemfibrozil: La administración concomitante de gemfibrozil (600mg dos veces por día), un inhibidor del CYP2C8, y rosiglitazona (4 mg una vez por día) por 7 días aumenta el ABC de rosiglitazona a un 127% comparado con la administración de rosiglitazona (4 mg una vez por día) sola. Dado el potencial de eventos adversos dependientes de la dosis de la rosiglitazona, una disminución en la dosis de la misma puede ser necesaria si se administra concomitantemente con gemfibrozil.

Rifampicina: La administración de rifampicina (600 mg una vez por día), un inductor del CYP2C8, durante 6 días, reportó descender el ABC de rosiglitazona en un 66%, comparado con la administración de rosiglitazona (8mg) sola. (Ver **PRECAUCIONES**).

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

Clorhidrato de metformina: *Furosemida*: Una única dosis, según un estudio realizado en sujetos sanos para evaluar la interacción de las drogas metformina-furosemida, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la metformina en plasma y sangre ($C_{máx}$) 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 $C_{máx}$ 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 sola dosis en un estudio de interacción de las drogas metformina-nifedipina, efectuado en voluntarios sanos, se demostró que la coadministración de la nifedipina aumenta la $C_{máx}$ de metformina en plasma y el ABC en un 20% y 9%, respectivamente, y aumenta el monto excretado en la orina. $T_{máx}$ 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, procainamida, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima, y vancomicina) que son eliminadas mediante la excreción tubular renal, en teoría 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, tanto en los casos en donde se aplicaron dosis únicas y dosis múltiples en los estudios de interacción de las drogas metformina-cimetidina, con un 60% de aumento en el pico de metformina en plasma y todas las concentraciones sanguíneas, y un 40% de aumento en plasma y en el ABC metformina en sangre. No hubo cambios en la vida media de eliminación en el estudio con dosis única. La metformina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina.

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 de calcio e isoniacida).

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad: No se han efectuado estudios en animales con los productos combinados de **AVANDAMET®**. Los siguientes datos están basados en los hallazgos obtenidos en los 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 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 **AVANDAMET®**). Las ratas Sprague-Dawley fueron dosificadas durante dos años por el conducto 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 del **AVANDAMET®**, para ratas machos y hembras, respectivamente).

La rosiglitazona no resultó carcinogénica en los ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en los ratones con dosificaciones ≥ 1,5 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano, con la dosificación diaria máxima recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de **AVANDAMET®**). En ratas, se observó un incremento significativo de tumores benignos del tejido

adiposo (lipomas) a dosis ≥ 0,3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano, con la dosificación diaria máxima recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de **AVANDAMET®).** Se considera que estos cambios proliferativos en ambas especies se deben a la sobrestimulación 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.

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 **AVANDAMET®**). La rosiglitazona alteró el ciclo estrual (2mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) en ratas hembra 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 **AVANDAMET®**, respectivamente). No se observaron estos efectos con 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC en humanos con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de **AVANDAMET®**). En ratas jóvenes que fueron administradas desde los 27 días de edad hasta la madurez sexual (hasta 40 mg/kg/día) no hubo efectos en el desempeño reproductivo masculino, o en el ciclo estrual, apareamiento, o incidencia de embarazo en las hembras (aproximadamente 68 veces el ABC a la dosis diaria máxima recomendada de rosiglitazona en humanos). 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 **AVANDAMET®**, 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 1.500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis resultan ser aproximadamente cuatro veces la máxima dosis diaria recomendada para humanos de 2.000 mg del componente de metformina de **AVANDAMET®**, 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 hembra 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 **AVANDAMET®**, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal.

Toxicología animal: Aumentó el peso de los corazones de ratones (3mg/kg/día), ratas (5mg/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 **AVANDAMET®**, respectivamente). La medición morfométrica indicó que había hipertrofia en los tejidos ventriculares cardíacos, lo cual se puede deber a un aumento del trabajo cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

Embarazo: Debido a que la información actual sugiere firmemente que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anormalidades 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 **AVANDAMET®** 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 administradas con **AVANDAMET®** o sus componentes individuales. No se han llevado a cabo estudios en animales con los productos combinados de **AVANDAMET®**. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de los estudios realizados con la rosiglitazona o la metformina en forma individual.

Maleato de rosiglitazona: Ha sido reportado que la rosiglitazona atraviesa la placenta y que es detectable en tejidos fetales. El significado clínico de estos hallazgos es desconocido.

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 asociado 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 en ratas y 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el ABC humano con la máxima dosis diaria recomendada para humanos del componente de rosiglitazona de **AVANDAMET®**, respectivamente). La rosiglitazona causó patología placentaria en las ratas (3mg/kg/día). El tratamiento en las ratas durante la gestación a través de la lactancia redujo el tamaño de la cría, 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 de 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 de rosiglitazona de **AVANDAMET®**. La rosiglitazona reduce el número de implantes uterinos y la descendencia cuando ratas hembra juveniles fueron tratadas con 40 mg/kg/día desde los 27 días de vida hasta la madurez sexual (aproximadamente 68 veces el ABC del hombre a la máxima dosis diaria recomendada). El nivel de no-efecto fue de 2 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces el ABC del hombre a la máxima dosis diaria recomendada). No hubo efecto en la sobrevida o crecimiento pre y post natal. **Clorhidrato de metformina:** La metformina no resultó teratogénica en ratas y conejos con dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor 2 y 6 veces la máxima dosis diaria recomendada para humanos de 2.000 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 **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®**. En estudios realizados con componentes individuales, se detectó material relacionado con la rosiglitazona y la metformina en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si la rosiglitazona y/o metformina se excreta a través de la leche materna humana. Debido a que muchas drogas son excretadas a través de la leche humana, no se debe administrar **AVANDAMET®** a mujeres en período de lactancia. Si se discontinúa el uso de **AVANDAMET®**, y si la dieta solamente resulta insuficiente para controlar la glucosa en sangre, se debe considerar la posibilidad de optar por el tratamiento con insulina.

Uso pediátrico: Después del período de preparación con placebo que incluyó pautas dietarias, en un estudio clínico doble ciego, de 24 semanas de duración, niños con diabetes de tipo 2, de 10 a 17 años de edad con un nivel basal medio de peso (BMI) de 33 kg/m2, fueron aleatorizados al tratamiento con 2 mg dos veces por día de rosiglitazona (n = 99) o 500 mg dos veces por día de metformina (n = 101). Como se esperaba, el valor de GPA disminuyó en aquellos pacientes naïve a la medicación antidiabética (n = 104) y aumentó en aquellos pacientes que previamente discontinuaron la medicación (usualmente metformina) (n = 90) durante el período de preparación. Luego de por lo menos 8 semanas de tratamiento, al 49% de los pacientes tratados con rosiglitazona y al 55% de los pacientes tratados con metformina, se les duplicó la dosis de medicación si sus valores de GPA eran > 126 mg/dl. Para el conjunto de los pacientes de la población en tratamiento, en la semana 24, el cambio promedio del nivel basal en HbA1c fue de -0,14% con rosiglitazona y de -0,49% con metformina. Hubo un número insuficiente de pacientes en este estudio para establecer estadísticamente si el promedio observado en los efectos del tratamiento eran similares o no lo eran. Los efectos del tratamiento difirieron entre los pacientes naïve tratados con drogas antidiabéticas y los pacientes previamente tratados con terapia antidiabética (Tabla 8).

TABLA 8: Cambio del nivel basal de GPA y HbA1c observado en niños con nivel basal de HbA1c > 6,5% en la semana 24

	Pacientes naïve		Pacientes pre-tratados	
	Metformina	Rosiglitazona	Metformina	Rosiglitazona
N	40	45	43	32
GPA (mg/dl)				
Nivel basal (promedio)	170	165	221	205
Cambio del nivel basal (promedio)	-21	-11	-33	-5
Diferencia ajustada del tratamiento* (rosiglitazona – metformina)**		8		21
IC (95%)		(-15, 30)		(-9, 51)
% de pacientes con disminución ≥ 30 mg/dl del nivel basal	43%	27%	44%	28%
HbA1c (%)				
Nivel basal (promedio)	8,3	8,2	8,8	8,5
Cambio del nivel basal	-0,7	-0,5	-0,4	0,1

(promedio)				
Diferencia ajustada del tratamiento* (rosiglitazona – metformina)**		0,2		0,5
IC (95%)		(-0,6, 0,9)		(-0,2, 1,3)
% de pacientes con disminución ≥ 30 mg/dl del nivel basal	63%	52%	54%	31%

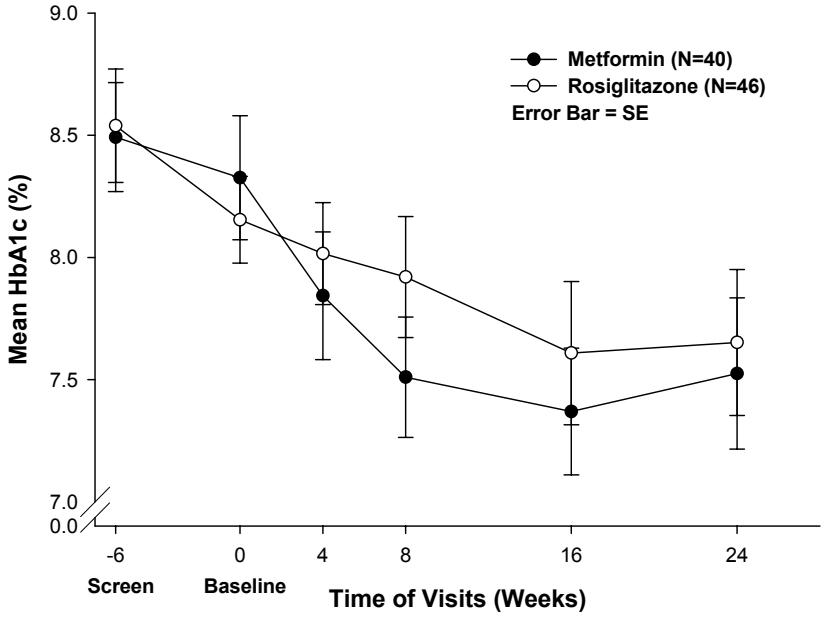
*Cambio del nivel basal promedio son cuadrados promedio mínimo ajustados por el nivel basal HbA1c, sexo y región.

** Valores positivos para la diferencia favorecen a la metformina.

Las diferencias del tratamiento dependieron en el nivel basal BMI o en el peso, por lo que los efectos de rosiglitazona junto con metformina aparecieron más comparables en los pacientes de mayor peso. El aumento de peso promedio fue de 2,8 kg con rosiglitazona y de 0,2 kg con metformina (Ver **PRECAUCIONES, Maleato de Rosiglitazona, Aumento de peso**.) 54% de los pacientes tratados con rosiglitazona y 32% de los tratados con metformina aumentaron ≥ 2kg, y un 33% de pacientes tratados con rosiglitazona y 7% de pacientes tratados con metformina aumentaron ≥ 5kg en el estudio.

Los eventos adversos observados en este estudio se describen en REACCIONES ADVERSAS.

Figura 1: Promedio de HbA1c versus tiempo de un estudio de 24 semanas de rosiglitazona y metformina en pacientes pediátricos – Subgrupo de pacientes naïve (Sin tratamiento previo).



Uso geriátrico: Se conoce que la metformina es substancialmente 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 **AVANDAMET®** 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 **AVANDAMET®** 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 ingerir la dosis máxima de **AVANDAMET®** (véase también **Advertencias, Posología y Modo de administración**).

REACCIONES ADVERSAS:

Adultos: La incidencia y los tipos de reacciones adversas reportadas en un ensayo clínico controlado, doble ciego, de 32 semanas de duración, utilizando **AVANDAMET®** como terapia inicial (n = 468) se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Reacciones adversas (≥ 5% en cualquier grupo de tratamiento) reportadas por pacientes durante un ensayo clínico doble-ciego de 32 semanas de duración, utilizando AVANDAMET® como terapia inicial

	AVANDAMET® N = 155	**Metformina** N = 154	**Rosiglitazona** N = 159
Término preferido	%	%	%
Náuseas/Vómitos	16	13	8
Diarrea	14	21	7
Cefalea	11	12	10
Dispepsia	10	8	9
Infecciones superiores del tracto respiratorio	9	7	8
Mareos	8	3	5
Edema	6	3	7
Nasofaringitis	6	5	4
Dolor abdominal	5	6	7
Artralgia	5	3	7
Deposiciones blandas	5	6	1
Constipación	5	4	6
Gripe	1	2	6

La incidencia y los tipos de reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos controlados de 26 semanas de duración, utilizando maleato de rosiglitazona en combinación con dosis de clorhidrato de metformina de 2.500 mg/día se indican en la Tabla 10, en comparación con las reacciones adversas reportadas con monoterapias de rosiglitazona y metformina.

Tabla 10. Reacciones adversas (≥ 5% en cualquier grupo de tratamiento) reportadas por pacientes durante ensayos clínicos doble-ciego de 26 semanas de duración utilizando rosiglitazona + metformina como terapia de 2° línea:

	Monoterapia con rosiglitazona N = 2.526	**Placebo** N = 601	**Monoterapia con metformina** N = 225	**Rosiglitazona + metformina** N = 338
Término preferido	%	%	%	%

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

En el estudio doble ciego que evaluó **AVANDAMET®** como terapia inicial, se reportó hipoglucemia sintomática leve (sin requerir intervención) a moderada (requirió intervención menor) en: 18/155 (12 %) de los pacientes tratados con **AVANDAMET®**, 14/154 (9 %) de los pacientes tratados con metformina, y en 13/159 (8 %) de los pacientes tratados con rosiglitazona. Aproximadamente la mitad de estos episodios fueron acompañados por mediciones simultáneas de la glucosa capilar, y la tasa de hipoglucemia confirmada (glucosa sanguínea ≤ 50 mg/dl) fue menor en este estudio clínico: 0,6 % (1/155) para **AVANDAMET®**, 1,3 % (2/154) para metformina y 0 % para rosiglitazona. Ningún episodio de hipoglucemia condujo a la interrupción del tratamiento con **AVANDAMET®**, y ningún paciente necesitó intervención médica debido a la hipoglucemia.

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 3,0% 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% por 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.

En el estudio doble ciego de terapia inicial, la incidencia de edema fue del 6% con **AVANDAMET®** comparado con el 7% con rosiglitazona y 3% con metformina. Fue reportado edema en el 4,8% de los pacientes que recibían rosiglitazona comparado con 1,3% de los que recibían placebo, 2,2% de los que recibían metformina como monoterapia y 4,4% de los pacientes que recibían rosiglitazona + dosis máximas de metformina. En general, los tipos de reacciones adversas reportadas cuando la rosiglitazona fue adicionada a la metformina fueron similares a aquellas ocurridas durante la monoterapia con rosiglitazona.

En el estudio doble ciego de terapia inicial, la incidencia de anemia fue del 4% en pacientes tratados con **AVANDAMET®** comparado con rosiglitazona (2 %) o con metformina (0 %). Los casos de anemia (7,1%)

fueron superiores en pacientes tratados con la combinación de rosiglitazona y metformina, en comparación con la monoterapia con rosiglitazona.

Los niveles de hemoglobina/hematocrito previos 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 reportados de anemia en estos estudios (véase **Reacciones adversas, Anormalidades de laboratorio, Hematología**).

En estudios a dosis fija, doble-ciego de 26 semanas de duración, se reportaron 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 reportaron nuevos casos de aparición o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva: 1% para la monoterapia con insulina, 2% (4 mg) y 3% (8 mg) para terapias con insulina combinada con rosiglitazona (Ver **Advertencias - Maleato de Rosiglitazona, Insuficiencia cardíaca y Otros efectos cardíacos**).

En la experiencia post-comercialización se reportaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la expansión de volumen (ej.: Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y efusiones pleurales) en pacientes que recibían terapia con tiazolidinadionas.

En la experiencia de post-comercialización con maleato de rosiglitazona, raramente se ha reportado rash, prurito, angioedema, urticaria y reacción anafiláctica.

Muy raramente, se han recibido reportes de inicio o deterioro (diabético) de edema macular con disminución de la agudeza visual por el uso de rosiglitazona. Estos pacientes reportaron frecuentemente edema periférico concurrente, en algunos casos, los síntomas mejoraron luego de discontinuar la rosiglitazona. (Ver **PRECAUCIONES – Maleato de Rosiglitazona – Edema macular**).

(Véase también Información prescriptiva Glucophage®, **Reacciones adversas**).

Niños: Ha sido evaluada la seguridad de rosiglitazona en un solo estudio, activo-controlado de pacientes pediátricos con diabetes del tipo 2 donde 99 pacientes fueron tratados con rosiglitazona y 101 fueron tratados con metformina. En este estudio, fue reportado un caso de cetoacidosis diabética dentro del grupo de metformina. Además, hubo 3 pacientes del grupo de rosiglitazona, que tenían un valor de GPA de alrededor de 300 mg/dl, cetonuria 2 +, y un elevado gap aniónico. La incidencia y el tipo de eventos adversos reportados en ≥5% de los pacientes para cada tratamiento se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11: Eventos Adversos reportados por ≥ 5% de los pacientes de un estudio clínico doble-ciego, activo control con rosiglitazona o metformina como monoterapia en pacientes pediátricos.

Término preferido	Rosiglitazona N = 99	Metformina N = 101
	%	%
Cefalea	17,2	13,9
Influenza	7,1	5,9
Infecciones de las vías respiratorias superiores	6,1	5,9
Tos	6,1	5,0
Hiperglucemia	8,1	6,9
Mareos	5,1	2,0
Dolor de espalda	5,1	1,0
Náuseas	4,0	10,9
Hipoglucemia	4,0	5,0

Nasofaringitis	3,0	11,9
Vómitos	3,0	8,9
Dolor abdominal	3,0	6,9
Dolor faringeolaringeo	2,0	5,0
Diarrea	1,0	12,9
Sinusitis	1,0	5,0
Dismenorrea	0	6,9

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 y 3,3% de hematocrito). El transcurso del 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. En un solo estudio den pacientes pediátricos fue reportado disminución en la hemoglobina y el hematocrito (disminuciones promedio de 0,29 g/dl y 0,95%, respectivamente) con rosiglitazona. El recuento de glóbulos blancos también disminuyó 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 B_{12}, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de vitamina B_{12} del complejo del factor intrínseco B_{12}, es, 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 B_{12}.

Lípidos: Se han observado cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con maleato de rosiglitazona (véase **Estudios clínicos**). Pequeños cambios en los parámetros séricos de los lípidos fueron reportados en niños tratados con rosiglitazona durante 24 semanas.

Niveles de transaminasas séricas: En estudios clínicos efectuados con 4.598 pacientes tratados con maleato de rosiglitazona, abarcando aproximadamente 3.600 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 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-año de exposición de incremento de ALT 3 veces mayor que el límite superior a lo 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 el maleato

de rosiglitazona, se han reportado casos de aumento de las enzimas hepáticas tres o más veces mayor que el límite superior a lo normal y hepatitis (Ver **Precauciones, Efectos hepáticos**).

SOBREDOSIS:

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 adecuado según lo dicte el estado clínico del paciente.

Clorhidrato de metformina: No se ha observado hipoglucemia con la ingestión de hasta 85 gramos de clorhidrato de metformina, a pesar de que se presentó acidosis láctica en tales circunstancias (véase **Advertencias**). La metformina es dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis posiblemente resulte de utilidad para remover la metformina acumulada en pacientes con posible sobredosis de metformina.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666 /2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658- 7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

AVANDAMET® 2 mg/ 500 mg se presenta en envases con 28 y 56 comprimidos.
AVANDAMET® 4 mg/ 500 mg se presenta en envases con 28 comprimidos.
AVANDAMET® 2 mg/ 1.000 mg se presenta en envases con 28 y 56 comprimidos.
AVANDAMET® 4 mg/ 1.000 mg se presenta en envases con 28 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

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

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"
Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, España.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Horacio Mac Loughlin - Farmacéutico y Bioquímico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.868.

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

US PI 12 - GDS 14 – IPI 12
Fecha de última revisión: 26/01/07. Disp. N° 358.