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

DISPOSICIÓN Nº 0095

BUENOS AIRES, 05 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019563-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GLIMIDE / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,65mg – 5,30mg – 10,60mg; aprobada por Certificado Nº 48.816.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

Que a fojas 63 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLIMIDE / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,65mg – 5,30mg – 10,60mg, aprobada por Certificado Nº 48.816 y Disposición Nº 3791/00, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 15, 16 a 29 y 30 a 42.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3791/00 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 15, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.816 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019563-10-7

DISPOSICION Nº 0095

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0095..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.816 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLIMIDE / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,65mg – 5,30mg – 10,60mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3791/00.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-008120-99-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 7447/07.-	Prospectos de fs. 2 a 15, 16 a 29 y 30 a 42, corresponde desglosar de fs. 2 a 15.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.816 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....05.ENE.2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-019563-10-7

DISPOSICIÓN Nº **0095**

js

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

Mesa de Entradas N.M.A.T. Folio 12

PROYECTO DE PROSPECTO

GLIMIDE®
ROSIGLITAZONA
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULAS

2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:	
Maleato de rosiglitazona	2,65 mg
(equivalente a 2 mg de rosiglitazona)	
Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry YS1 7003 y óxido de hierro rojo	c.s.

4 mg

Cada comprimido recubierto contiene:	
Maleato de rosiglitazona	5,30 mg
(equivalente a 4 mg de rosiglitazona)	
Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry YS1 7003 y óxido de hierro pardo	c.s.

8 mg

Cada comprimido recubierto contiene:	
Maleato de rosiglitazona	10,60 mg
(equivalente a 8 mg de rosiglitazona)	
Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry YS1 7003 y óxido de hierro amarillo	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

GLIMIDE® es un antidiabético oral cuya acción principal es aumentar la sensibilidad a la insulina. GLIMIDE® se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (también conocida como diabetes mellitus no insulino-dependiente [DMNID] o diabetes del adulto).

GLIMIDE® mejora el control de la glucemia al mismo tiempo que reduce los niveles circulantes de insulina.

Los estudios farmacológicos realizados en modelos animales indican que la rosiglitazona, principio activo de GLIMIDE®, mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo y en el tejido adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática. El maleato de rosiglitazona no está relacionado desde el punto de vista químico o funcional con sulfonilureas, biguanidas o inhibidores de la alfa-glucosidasa.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA BELLA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9330 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO

MESA DE ENTRADAS A.N.M.A.T. FOLIO 13

INDICACIONES

Se prescribe GLIMIDE® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en quienes no se logra alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada la pioglitazona o son intolerantes a ella.

También se indica el uso de GLIMIDE® en combinación con una sulfonilurea, metformina o insulina cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento con uno solo de estos agentes no logran controlar adecuadamente la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2. En aquellos pacientes que no fueron adecuadamente controlados con una dosis máxima de una sulfonilurea o metformina no debe reemplazarse GLIMIDE® por la sulfonilurea o metformina sino asociarla a ellas.

GLIMIDE® también está indicado para uso en combinación con una sulfonilurea más metformina (triple terapia) cuando la dieta, el ejercicio y ambos agentes no logran un control glucémico adecuado.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir el control de la dieta. Es fundamental la restricción en el consumo de calorías, la pérdida de peso y el ejercicio para obtener un adecuado tratamiento del paciente diabético, porque estas medidas ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto no es sólo importante en el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 sino también para mantener la eficacia del tratamiento con la droga.

Antes de comenzar con el tratamiento con GLIMIDE® (maleato de rosiglitazona), se deben investigar y tratar las causas secundarias que conllevan a un control insuficiente de la glucemia (por ej. infección).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

La rosiglitazona, agente perteneciente a la clase de las tiazolidindionas, mejora el control de la glucemia al aumentar la sensibilidad a la insulina. Es un agonista muy selectivo y potente del receptor peroxisómico activado por proliferadores gama (PPARγ). En humanos, los receptores PPARγ se hallan en tejidos blanco claves sobre los que actúa la insulina, tales como: tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPARγ regula la transcripción de los genes que responden a la insulina, comprometidos en el control de la producción, transporte y utilización de la glucosa. Además, los genes que responden a PPARγ también participan en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es una característica típica de la patogenia de la diabetes tipo 2. Se ha demostrado la actividad antidiabética de la rosiglitazona en modelos animales de diabetes tipo 2 en los que la hiperglucemia y/o el deterioro de la tolerancia a la glucosa es una consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos blanco.

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

En estudios clínicos, el tratamiento con rosiglitazona mejoró el control de la glucemia, según los resultados obtenidos en las mediciones de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas (GPA) y hemoglobina A1c (HbA1c), con una reducción concomitante de la insulina y el péptido C. Los niveles de insulina y glucosa postprandiales también se redujeron. Esto es consistente con el mecanismo de acción de la rosiglitazona como droga sensibilizadora a la insulina. La mejoría del control de la

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA OLIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nacional Nº R. Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

glucemia fue persistente y se logró mantener el efecto durante 52 semanas. La dosis máxima diaria recomendada es de 8 mg. Los estudios con distintos rangos de dosis sugieren que no se obtendría un beneficio adicional con una dosis total diaria de 12 mg.
Cuando se agregó rosiglitazona al tratamiento con metformina, una sulfonilurea o insulina, se obtuvo una reducción de la hiperglucemia en comparación con cualquiera de estas drogas administradas solas. Estos resultados son compatibles con un efecto aditivo sobre el control de la glucemia cuando se utiliza rosiglitazona como tratamiento combinado.
En todos los ensayos controlados de 26 semanas de duración, en que se utilizó el rango de dosis recomendado, la monoterapia con rosiglitazona estuvo asociada con aumentos en los niveles de colesterol total, LDL y HDL y disminuciones de los ácidos grasos libres. Estos cambios fueron significativamente diferentes de los observados en los pacientes control tratados con placebo o gliburida.
Los aumentos de los niveles de LDL se observaron fundamentalmente durante el primer o segundo mes de tratamiento con rosiglitazona y permanecieron elevados por encima de los niveles basales a lo largo de los ensayos. Por el contrario, los niveles de HDL continuaron aumentando durante este período. En consecuencia, la relación LDL/HDL presentó un nivel máximo después de 2 meses de tratamiento y luego tendió a disminuir a lo largo del tiempo. Debido a la naturaleza temporal de los cambios lipídicos, es más pertinente evaluar los efectos a largo plazo. En un estudio controlado con gliburida de 52 semanas de duración se observó que la relación LDL/HDL basal y en las semanas 26 y 52, fue de 3,1; 3,2 y 3,0, respectivamente, para el tratamiento con rosiglitazona en dosis de 4 mg, 2 veces por día. Los valores correspondientes con gliburida fueron de 3,2; 3,1 y 2,9. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores registrados en la semana 52 respecto de los iniciales entre el tratamiento con rosiglitazona y gliburida.
El patrón de cambios de LDL y HDL posteriores al tratamiento combinado con rosiglitazona y otros hipoglucemiantes fue generalmente similar al observado con rosiglitazona como monoterapia. Los cambios registrados en los triglicéridos durante el tratamiento con rosiglitazona fueron variables y por lo general no resultaron estadísticamente significativos respecto de los registrados en los pacientes control tratados con placebo o gliburida.

Farmacocinética

La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (AUC) de la rosiglitazona aumentan de manera proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas y es independiente de la dosis.
Absorción: la biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona es de un 99%. La $C_{máx}$ se observa 1 hora (T_{max}) después de administrar la dosis. Al administrar rosiglitazona con alimentos no se observaron cambios en el AUC, pero se registró una disminución de aproximadamente un 28% en la $C_{máx}$ y un retraso en el $T_{máx}$ (1,75 horas). Es probable que estos cambios no sean significativos desde el punto de vista clínico, por lo tanto se puede administrar GLIMIDE® independientemente de las comidas.
Distribución: la media (CV%) del volumen de distribución oral (Vss/F) de la rosiglitazona es de aproximadamente 17,6 (30%) litros, sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional. La unión de la rosiglitazona a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina, es de aproximadamente un 99,8 %.
Metabolismo: la rosiglitazona se metaboliza completamente y no es excretada por la orina sin modificaciones. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación y la hidroxilación seguida por la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Todos los metabolitos circulantes son

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA BETA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

considerablemente menos potentes que la droga madre y, por lo tanto, no se espera que éstos contribuyan a la acción sensibilizadora a la insulina de la rosiglitazona.
Los datos *in vitro* demuestran que la rosiglitazona es metabolizada fundamentalmente por la isoenzima 2C8 del citocromo P450 (CYP), siendo CYP2C9 una vía menos importante.
Excreción: luego de la administración oral o intravenosa de maleato de [^{14}C]rosiglitazona, aproximadamente un 64 y un 23% de la dosis se eliminó en orina y heces, respectivamente. La vida media plasmática del material marcado con ^{14}C osciló entre 103 y 158 horas.
Farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2: los datos disponibles muestran que la farmacocinética de la rosiglitazona no es afectada por la edad, la raza, el tabaquismo o el consumo de alcohol. Tanto la depuración (CL/F) como el volumen de distribución en estado estacionario (Vss/F) orales se incrementaron con el aumento del peso corporal. Los valores de CL/F y Vss/F variaron en menos de 1,7 y menos de 2,3 veces, respectivamente. Además, se demostró que el sexo y el peso influyen en la depuración de la rosiglitazona, siendo más baja (aproximadamente un 15%) en pacientes de sexo femenino.
Poblaciones especiales
Edad: la edad no afecta en forma significativa la farmacocinética de la rosiglitazona.
Sexo: la depuración oral media de la rosiglitazona en las pacientes de sexo femenino fue aproximadamente un 6 % más baja en comparación con los pacientes de sexo masculino con el mismo peso corporal.
Cuando se administró como monoterapia o en combinación con metformina, la rosiglitazona mejoró el control de la glucemia en los individuos de ambos sexos. En estudios en combinación con metformina, se demostró su eficacia sin evidenciarse diferencias en la respuesta glucémica entre los sexos.
En los estudios en monoterapia, se observó una mayor respuesta terapéutica en las mujeres; sin embargo, en los pacientes más obesos, las diferencias entre los sexos fueron menos evidentes. Para un determinado índice de masa corporal, las mujeres tienden a tener una masa adiposa más grande que los hombres. Ya que el PPARγ se expresa en el tejido adiposo, estas diferencias podrían explicar, al menos en parte, que las mujeres presenten una mayor respuesta a la rosiglitazona. Dado que se debe individualizar el tratamiento, no es necesario realizar ajustes en la dosis basados solamente en el sexo.
Deterioro de la función hepática: la depuración oral de la rosiglitazona fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa (Child-Pugh Clase B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado de esto, la $C_{máx}$ y el AUC de la rosiglitazona no unida se incrementaron 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de la rosiglitazona fue alrededor de 2 horas mayor en pacientes con enfermedad hepática que en sujetos sanos. No se debe iniciar el tratamiento con GLIMIDE® si el paciente tiene evidencias clínicas de enfermedad hepática activa o incremento de las transaminasas séricas (ver **PRECAUCIONES, Efectos hepáticos**).
Deterioro de la función renal: no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de la rosiglitazona entre aquellos pacientes que presentaban un deterioro de la función renal de leve a moderado o en los pacientes bajo hemodiálisis y los individuos con función renal normal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en tales pacientes. Dado que la metformina está contraindicada en los pacientes que presentan deterioro de la función renal, la administración conjunta de metformina con rosiglitazona está contraindicada en estos pacientes.
Raza: los estudios indican que la raza no tiene influencia sobre la farmacocinética de la rosiglitazona.
Uso pediátrico: no se ha determinado la seguridad y eficacia de la rosiglitazona en pacientes pediátricos.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento antidiabético se debe realizar en forma individualizada. Los pacientes deben comenzar la terapia con GLIMIDE® a la dosis mínima recomendada. Los aumentos posteriores de la dosis deben ser acompañados por un monitoreo cuidadoso de eventos adversos relacionados con retención de líquidos (ver **ADVERTENCIAS**).

GLIMIDE® puede ser administrado ya sea a una dosis inicial de 4 mg como dosis única o dividida y administrada a la mañana y a la noche. Si luego de 8 a 12 semanas de tratamiento se observa una reducción insuficiente de los niveles de la glucemia en ayunas, se puede aumentar la dosis de GLIMIDE® hasta alcanzar los 8 mg diarios como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, o una sulfonilurea más metformina. GLIMIDE® puede ser tomado con o sin alimentos.

Monoterapia

La dosis inicial habitual de GLIMIDE® es de 4 mg administrados en forma de una dosis única diaria o en dosis divididas, 2 veces por día. En ensayos clínicos, el régimen diario de 4 mg, 2 veces por día produjo la máxima reducción de la glucemia en ayunas y de la HbA1c.

Tratamiento combinado

Cuando se agrega GLIMIDE® a una terapia preexistente, se puede mantener la dosis de la sulfonilurea, metformina o insulina.

Sulfonilureas: cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea, la dosis recomendada de GLIMIDE® es 4 mg administrados ya sea como dosis única o dividida en 2 dosis diarias. Si los pacientes refieren hipoglucemia, se debe reducir la dosis de la sulfonilurea.

Metformina: la dosis inicial habitual de GLIMIDE® en combinación con metformina consiste en administrar 4 mg, ya sea en una sola toma diaria o dividida en 2 dosis. Es improbable que sea necesario ajustar la dosis de metformina debido a hipoglucemia durante el tratamiento combinado con GLIMIDE®.

Insulina: en los pacientes estabilizados con insulina, la dosis de insulina debe mantenerse luego de iniciar el tratamiento con GLIMIDE®. La dosis de GLIMIDE® debe ser de 4 mg diarios. No están indicadas actualmente dosis de GLIMIDE® superiores a 4 mg diarios en combinación con insulina. Se recomienda disminuir en un 10 a 25% la dosis de insulina si el paciente refiere hipoglucemia o si la glucemia en ayunas disminuye a menos de 100 mg/dl. Los ajustes adicionales deben ser individualizados sobre la base de la repuesta hipoglucemiante.

Sulfonilureas más metformina: cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea más metformina, la dosis recomendada de GLIMIDE® es de 4 mg , administrados ya sea como dosis única o dividida en 2 dosis diarias. Si los pacientes refieren hipoglucemia, se debe reducir la dosis de la sulfonilurea.

Dosis máxima recomendada

La dosis de GLIMIDE® no debe exceder los 8 mg diarios, como dosis única o divida en 2. Se ha demostrado en estudios clínicos que la dosis de 8 mg diarios es eficaz y segura como monoterapia y en combinación con metformina, una sulfonilurea y una sulfonilurea más metformina. Actualmente no están indicadas dosis superiores a 4 mg diarios de GLIMIDE® en combinación con insulina.

GLIMIDE® se puede administrar con las comidas o lejos de ellas.

No es necesario ajustar la dosis en las personas de edad avanzada.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9960 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.146

Tampoco es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza GLIMIDE® como monoterapia en los pacientes que presentan deterioro de la función renal.
El tratamiento con GLIMIDE® no debe iniciarse si el paciente presenta evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento de los niveles de transaminasas séricas (ALT mayor a 2,5 veces el límite superior normal al comienzo del tratamiento) (ver **PRECAUCIONES, Efectos hepáticos** y **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Poblaciones especiales, Deterioro de la función hepática**). Se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con GLIMIDE® y luego en forma periódica (ver **PRECAUCIONES, Efectos hepáticos**).
No se dispone de datos sobre el uso de rosiglitazona en pacientes con edades inferiores a los 18 años. No se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES

GLIMIDE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. También está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV).

ADVERTENCIAS

La rosiglitazona puede estar asociada con un aumento del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares isquémicos, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidindionas
Las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.
1. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA III o IV).
2. La administración de tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) y las asociaciones de éstas con otros fármacos requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.
La rosiglitazona, como otras tiazolidindionas, solas o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos, puede provocar retención de líquidos, por lo que se debe observar a los pacientes en busca de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. En combinación con insulina, las tiazolidindionas pueden también incrementar el riesgo de otros eventos adversos cardiovasculares. Se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con GLIMIDE® si se observa cualquier deterioro en la condición cardíaca del paciente. No se estudiaron pacientes que presentaran cardiopatía clase III o IV de la NYHA. El uso de GLIMIDE® en estos pacientes está contraindicado (ver **CONTRAINDICACIONES**). En los estudios en combinación con insulina se observó un aumento en la incidencia de edema, insuficiencia cardíaca y otros eventos adversos cardiovasculares en los pacientes que recibieron terapia combinada con rosiglitazona e insulina en comparación con aquellos tratados con insulina sola o placebo. Los pacientes que experimentaron estos eventos eran en promedio de más edad y con una mayor duración de su diabetes.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA [illegible] GIL
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO
Mat. Nº 9000 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

En un estudio doble ciego en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica, no se observó diferencia en los eventos cardiovasculares adversos entre el tratamiento combinado de rosiglitazona más insulina y la monoterapia con insulina.
El tratamiento combinado con insulina y GLIMIDE® debe ser interrumpido en pacientes que no responden en términos de reducción de la HbA1c o la dosis de insulina luego de 4 ó 5 meses de terapia o que desarrollan cualquier evento adverso significativo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

PRECAUCIONES
Generales: debido a su mecanismo de acción, la rosiglitazona es activa solamente en presencia de insulina endógena. Por lo tanto, no se debe utilizar GLIMIDE® en los pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
Hipoglucemia: los pacientes que reciben GLIMIDE® en combinación con otros agentes hipoglucemiantes pueden estar bajo riesgo de hipoglucemia y puede ser necesario reducir la dosis del otro hipoglucemiante.
Ovulación: GLIMIDE®, al igual que otras tiazolidindionas, puede inducir la reanudación de la ovulación en algunas mujeres anovulatorias premenopáusicas. Como consecuencia de esta mejoría en la sensibilidad a la insulina, estas pacientes podrían quedar embarazadas si no se utilizara un método anticonceptivo adecuado. Por lo tanto, se debe recomendar una adecuada anticoncepción en mujeres premenopáusicas.
Aunque se observó un disbalance hormonal en estudios preclínicos (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se produce una disfunción menstrual, se debe considerar el beneficio del tratamiento con GLIMIDE®.
Hematológicas: a lo largo de los estudios clínicos controlados, se observaron disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito (disminuciones medias en estudios individuales ≤ 1,0 g/dl y ≤ 3,3 %, respectivamente) con rosiglitazona como único tratamiento y en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. Los cambios se produjeron fundamentalmente durante los primeros 3 meses luego de iniciar el tratamiento o luego de aumentar la dosis de rosiglitazona. Los recuentos de glóbulos blancos también disminuyeron levemente en los pacientes tratados con rosiglitazona. Los cambios observados pueden estar relacionados con el aumento del volumen plasmático observado con el tratamiento con rosiglitazona y podrían guardar relación con la dosis (ver **REACCIONES ADVERSAS, Anormalidades de laboratorio**).
Edema: GLIMIDE® se debe utilizar con precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico realizado con voluntarios sanos que recibieron rosiglitazona en dosis de 8 mg una vez por día durante 8 semanas, se observó un aumento estadísticamente significativo en el volumen plasmático medio en comparación con placebo. En ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con diabetes tipo 2, se observó edema de leve a moderado en pacientes tratados con rosiglitazona, el cual puede depender de la dosis. Es más probable que los pacientes que ya tienen edema tengan eventos adversos asociados con edema si se inicia tratamiento combinado con insulina y GLIMIDE® (ver **REACCIONES ADVERSAS**).
Edema macular: se ha comunicado edema macular en algunos pacientes que recibían rosiglitazona u otra tiazolidindiona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros pacientes el diagnóstico parece haberse hecho luego de un examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes tenían edema periférico en el momento en que se diagnosticó el edema macular. Algunos pacientes mejoraron luego de interrumpir la tiazolidindiona. Los pacientes

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA D. DIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9930 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

con diabetes deben ser examinados regularmente por un oftalmólogo. Además, cualquier paciente diabético que refiera cualquier tipo de síntoma visual debe ser derivado inmediatamente a un oftalmólogo, independientemente de la medicación que reciba u otros hallazgos físicos.

Fracturas: en un ensayo a largo plazo se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres que recibieron rosiglitazona. El riesgo de fractura debe ser considerado, especialmente en mujeres tratadas con rosiglitazona, y se debe prestar especial atención a la evaluación y mantenimiento de la salud ósea.

Aumento de peso: se ha observado aumento de peso en relación a la dosis con el uso de rosiglitazona sola y en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. El mecanismo del aumento de peso no está claro, pero probablemente implica una combinación de retención de líquidos y acumulación adiposa. Ha habido raros informes de aumentos inusualmente rápidos de peso; estos pacientes deben ser evaluados para detectar retención líquida y eventos relacionados con aumento de volumen, como edema excesivo e insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos: la troglitazona, otra droga de la clase tiazolidindionas, se ha asociado con hepatotoxicidad idiosincrática y se informaron casos muy aislados de insuficiencia hepática, trasplantes de hígado y muerte. En ensayos clínicos controlados previos a la aprobación del medicamento, realizados en pacientes con diabetes tipo 2, la troglitazona estuvo asociada con aumentos clínicamente significativos de las enzimas hepáticas (ALT mayor a 3 veces el límite superior normal) con mayor frecuencia que el placebo, y también se informaron casos muy aislados de ictericia reversible.

En estudios clínicos realizados en 4.598 pacientes tratados con rosiglitazona, que abarcaron aproximadamente 3.600 paciente/años de exposición, no se observaron evidencias de hepatotoxicidad inducida por la droga o aumento de los niveles de ALT.

En estudios controlados, un 0,2 % de los pacientes tratados con rosiglitazona presentaron elevaciones de ALT mayores a 3 veces el límite superior normal en comparación con un 0,2% del grupo tratado con placebo y un 0,5% de los pacientes tratados con drogas de comparación. Los aumentos de ALT en los pacientes tratados con rosiglitazona fueron reversibles y no se pudo determinar que éstos estuvieran relacionados con el tratamiento.

Se han informado casos de hepatitis y de elevación de las enzimas hepáticas a más de 3 veces el límite superior normal asociados al tratamiento con rosiglitazona. Muy raramente, estos informes han involucrado insuficiencia hepática con o sin resultado fatal, si bien no se ha establecido una relación causal. La rosiglitazona está relacionada estructuralmente con la roglitazona, una tiazolidindiona que ya no se comercializa, la cual fue asociada con hepatotoxicidad idiosincrática y raros casos de insuficiencia hepática, transplantes hepáticos y muerte durante el uso clínico. Hasta tanto se disponga de los resultados de grandes ensayos clínicos controlados a largo plazo y datos de seguridad postcomercialización adicionales, se recomienda que los pacientes tratados con GLIMIDE® sean sometidos a controles periódicos de enzimas hepáticas.

En todos los pacientes se deben controlar las enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con GLIMIDE®. No debe comenzarse el tratamiento en los pacientes que presenten un aumento de los niveles de enzimas hepáticas (ALT mayor a 2,5 veces el límite superior normal). En pacientes con niveles basales normales de enzimas hepáticas, se recomienda controlar las mismas cada 2 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento y, en lo sucesivo, periódicamente. Se deben evaluar los pacientes que presentan un aumento leve de las enzimas hepáticas (niveles ALT de 1 a 2,5 veces el límite superior normal) al comenzar o durante el tratamiento con GLIMIDE® para determinar la causa

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9909 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

de tal aumento. Cuando se comienza o continúa el tratamiento con GLIMIDE® en los pacientes que presentan aumentos leves de las enzimas hepáticas, se debe proceder con precaución e incluir un seguimiento clínico cuidadoso y adecuado; inclusive con un control más frecuente de las enzimas hepáticas con el propósito de determinar si el nivel de estas enzimas se normaliza o sigue aumentando. Si se observa un aumento de los niveles por encima de 3 veces el límite normal superior durante el tratamiento con GLIMIDE®, se debe volver a controlar las enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT se mantienen por encima de 3 veces el límite superior normal, se debe interrumpir el tratamiento.

No se dispone de datos para evaluar la seguridad de GLIMIDE® en aquellos pacientes que presentaron anormalidades hepáticas, disfunción hepática o ictericia cuando recibieron tratamiento con troglitazona. No se debe utilizar GLIMIDE® en pacientes que evidenciaron ictericia mientras recibieron troglitazona. Si un paciente evidencia síntomas que sugieren disfunción hepática (ej. náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura), se deben controlar las enzimas hepáticas. La decisión sobre la continuación del tratamiento con GLIMIDE® debe basarse en el juicio clínico hasta que se disponga de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento.

Pruebas de laboratorio: se deben realizar determinaciones periódicas de la HbA1c y de la glucemia en ayunas para controlar la respuesta terapéutica.

Se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con GLIMIDE® en todos los pacientes y periódicamente en lo sucesivo. (ver **PRECAUCIONES, Efectos hepáticos** y **REACCIONES ADVERSAS, Niveles de transaminasas séricas**).

Información para el paciente

Se debe informar a los pacientes de lo que se detalla a continuación: el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir el control de la dieta. Es esencial una restricción en el consumo de calorías, un control adecuado del peso y ejercicios, para lograr el tratamiento adecuado del paciente diabético, dado que todas estas medidas contribuyen a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto es importante no sólo para el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 sino también para mantener la eficacia de la droga.

Es importante cumplir con las instrucciones de la dieta y realizar pruebas periódicas de los niveles de glucemia y HbA1c. Se debe avisar a los pacientes que puede llevar 2 semanas hasta que se vea una reducción de la glucemia y 2 a 3 meses para observar el efecto completo. Se debe informar a los pacientes que se les extraerá sangre para controlar la función del hígado antes de comenzar el tratamiento, cada 2 meses durante los primeros 12 meses y luego en forma periódica. Los pacientes que presenten síntomas inexplicables de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina oscura deben comunicar inmediatamente los mismos al médico. Los pacientes que experimenten un aumento inusualmente rápido de peso o edema o que desarrollen síntomas de disnea u otros síntomas de insuficiencia cardíaca mientras están en tratamiento con GLIMIDE® deben informar inmediatamente estos síntomas a su médico.

GLIMIDE® puede ser tomado con o sin alimentos.

Cuando se utiliza GLIMIDE® en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, el riesgo de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo deben ser explicados al paciente y a sus familiares.

El uso de GLIMIDE® puede ocasionar la reaparición de la ovulación en las mujeres anovulatorias premenopáusicas. Por lo tanto, es necesario considerar el uso de un método anticonceptivo apropiado.

Interacciones medicamentosas

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9065 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.146

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Drogas metabolizadas por el citocromo P450: los estudios del metabolismo de la droga realizados *in vitro* sugieren que la rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas principales del citocromo P450 en concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico. Los datos *in vitro* demuestran que la rosiglitazona se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP2C8 y, en menor medida, 2C9.
Un inhibidor de CYP2C8 (como gemfibrozil) puede aumentar el AUC de rosiglitazona y un inductor de CYP2C8 (como rifampicina) puede disminuir el AUC de rosiglitazona. Por lo tanto, si se inicia o interrumpe la administración de un inhibidor o un inductor de CYP2C8 durante el tratamiento con rosiglitazona, pueden ser necesarios cambios en la terapia antidiabética de acuerdo a la respuesta clínica.
La rosiglitazona (en dosis de 4 mg, 2 veces por día) demostró no tener un efecto importante desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética de la nifedipina ni de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), los cuales son predominantemente metabolizados por CYP3A4.
Gliburida: la rosiglitazona (en dosis de 2 mg, 2 veces por día) administrada en forma concomitante con gliburida (3,75 a 10 mg/día) durante 7 días no alteró la glucemia promedio de 24 horas en el estado estacionario en pacientes diabéticos estabilizados con gliburida.
Metformina: cuando se administraron en forma concomitante rosiglitazona (en dosis de 2 mg, 2 veces por día) y metformina (en dosis de 500 mg, 2 veces por día) a voluntarios sanos durante 4 días, no se registraron efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario de la metformina o la rosiglitazona.
Acarbosa: la administración conjunta de acarbosa (en dosis de 100 mg, 3 veces por día) durante 7 días a voluntarios sanos no ejerció un efecto importante desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética de una dosis oral única de rosiglitazona.
Digoxina: la administración oral repetida de rosiglitazona (en dosis de 8 mg, una vez por día) durante 14 días no modificó la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina (0,375 mg, una vez por día) en voluntarios sanos.
Warfarina: dosis repetidas de rosiglitazona no produjeron efectos importantes desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética en estado estacionario de los enantiómeros de la warfarina.
Etanol: cuando se ingirió por una única vez una cantidad moderada de alcohol, esto no aumentó el riesgo de hipoglucemia aguda en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían tratamiento con rosiglitazona.
Ranitidina: la ranitidina (en dosis de 150 mg diarios durante 4 días) no modificó la farmacocinética de dosis orales o intravenosas únicas de rosiglitazona en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de la rosiglitazona por vía oral no se modifica cuando se producen aumentos en el pH gastrointestinal.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: la rosiglitazona no fue carcinogénica en ratones. Se observó un aumento de la incidencia de hiperplasia adiposa en el ratón a dosis mayores o iguales a 1,5 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada). En ratas se observó un aumento significativo de la incidencia de tumores benignos del tejido adiposo (lipomas) a dosis mayores o iguales a 0,3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada). Estos cambios proliferativos observados en ambas especies se atribuyen a una sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Mutagénesis: la rosiglitazona no resultó mutagénica ni clastogénica en distintos ensayos *in vivo e in vitro*. Se observó un pequeño aumento (aproximadamente 2 veces) de mutaciones en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica.

Deterioro de la fertilidad: la rosiglitazona no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad de ratas macho que recibieron hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada). La rosiglitazona modificó el ciclo estral (2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) de ratas hembra en combinación con niveles plasmáticos más bajos de progesterona y estradiol (aproximadamente 20 y 200 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada, respectivamente). No se observaron dichos efectos con la dosis de 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada). En monos, la rosiglitazona (en dosis de 0,6 y 4,6 mg/kg/día; aproximadamente 3 y 15 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada, respectivamente) disminuyó el aumento del estradiol sérico de la fase folicular, con la consecuente reducción del pico de la hormona luteinizante y se asoció con una disminución de los niveles de progesterona en la fase progestacional temprana, y con amenorrea. El mecanismo de estas alteraciones parece ser una inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Toxicología animal: se observó aumento del peso cardíaco en ratones (3 mg/kg/día), ratas (5 mg/kg/día) y perros (2 mg/kg/día) con tratamientos con rosiglitazona (aproximadamente 5, 22, y 2 veces el AUC humano a la dosis diaria máxima recomendada, respectivamente). La morfometría indicó hipertrofia ventricular, la cual puede deberse a un incremento del gasto cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

Embarazo

Categoría C: no se observó ningún efecto sobre la implantación o sobre el embrión con el tratamiento con rosiglitazona al comienzo de la gestación en ratas, pero el tratamiento durante la última mitad de la gestación estuvo asociado con muerte fetal y un retardo del crecimiento en ratas y conejos. No se observó teratogenicidad con la dosis de 3 mg/kg en ratas y de 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el AUC humano con la dosis diaria máxima recomendada, respectivamente). La rosiglitazona produjo alteraciones en la placenta de ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento de las ratas durante la gestación continuando hasta la lactancia redujo el tamaño de la camada, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal, este último reversible luego de la pubertad. Las dosis de no efecto son aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos para todos los efectos antes mencionados.

Se ha informado que la rosiglitazona atraviesa la placenta humana y puede ser detectada en los tejidos fetales. No se realizaron estudios controlados en mujeres embarazadas. No se debe utilizar GLIMIDE® durante el embarazo.

Teniendo en cuenta que la información actual indica que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo están asociados con una incidencia más elevada de anormalidades congénitas, así como también con un aumento de la morbilidad y mortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan utilizar monoterapia con insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucemia lo más cercano posible a los niveles normales.

Parto y trabajo de parto: se desconoce el efecto de la rosiglitazona sobre el parto y el trabajo de parto.

Mujeres en período de lactancia: se detectó material relacionado con la droga en la leche proveniente de ratas en período de lactancia. Se desconoce si la rosiglitazona se excreta en la leche

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

materna humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana, no se debe administrar GLIMIDE® a mujeres en período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia y tipo de los eventos adversos informados en ensayos clínicos en que se utilizó rosiglitazona como monoterapia se detallan en la siguiente Tabla.

Eventos adversos informados por pacientes en ensayos clínicos en que se utilizó rosiglitazona como monoterapia (incidencia mayor o igual a 5% en cualquier grupo de tratamiento).

Evento adverso	Monoterapia con rosiglitazona N = 2.526 (%)	Placebo N = 601 (%)	Metformina N = 225 (%)	Sulfonilureas* N = 626 (%)
Infecciones del tracto respiratorio superior	9,9	8,7	8,9	7,3
Lesiones	7,6	4,3	7,6	6,1
Cefaleas	5,9	5,0	8,9	5,4
Dolor de espalda	4,0	3,8	4,0	5,0
Hiperglucemia	3,9	5,7	4,4	8,1
Fatiga	3,6	5,0	4,0	1,9
Sinusitis	3,2	4,5	5,3	3,0
Diarrea	2,3	3,3	15,6	3,0
Hipoglucemia	0,6	0,2	1,3	5,9

* Incluye a pacientes que recibieron gliburida (N=514), gliclazida (N=91) o glipizida (N=21).

Una cantidad reducida de pacientes que recibieron tratamiento con rosiglitazona presentaron eventos adversos tales como anemia y edema. En general, estos efectos fueron de leves a moderados y no fue necesario que se suspendiera el tratamiento.

Se informó edema con más frecuencia en los ensayos de rosiglitazona en combinación con insulina (insulina 5,4%; rosiglitazona en combinación con insulina 14,7%). Se informó la aparición o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva en un 1% de los pacientes con insulina sola y en un 2% con 4 mg y 3% con 8 mg de rosiglitazona en combinación con insulina. (ver **ADVERTENCIAS**).

En la experiencia luego de la comercialización, se han informado eventos adversos potencialmente relacionados con expansión de volumen (p. ej. insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y derrames pleurales). También se han reportado raramente rash, prurito, urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas y síndrome de Stevens-Johnson, así como comienzo o empeoramiento de edema macular diabético (ver **PRECAUCIONES, Edema macular**).

En los ensayos de combinación con insulina a dosis fijas, la hipoglucemia fue el evento adverso más frecuentemente informado, si bien pocos pacientes abandonaron por hipoglucemia. Las tasas de hipoglucemia, confirmadas por una concentración de glucosa en sangre capilar ≤ 50 mg/dl, fueron 6% con insulina sola y 12% (4 mg) y 14% (8 mg) con la combinación de insulina y rosiglitazona.

Anormalidades de laboratorio

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA ELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

Hematológicas: se observaron disminuciones dependientes de la dosis en los niveles medios de hemoglobina y hematocrito en los pacientes tratados con rosiglitazona (disminuciones promedio en los estudios individuales de hasta 1,0 g/dl de hemoglobina y de hasta un 3,3 % en el hematocrito). El tiempo y la magnitud de las disminuciones fueron similares en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con rosiglitazona y otros agentes hipoglucemiantes o monoterapia. Los niveles basales de hemoglobina y hematocrito fueron más bajos en los pacientes que participaron de estudios en los que se empleó un tratamiento combinado con metformina y ésto puede haber contribuido a la mayor frecuencia de anemia registrada en los mismos. Los recuentos de glóbulos blancos también disminuyeron levemente en los pacientes tratados con rosiglitazona. Las disminuciones observadas en los parámetros hematológicos pueden estar relacionadas con un aumento del volumen plasmático.
Lípidos: se han observado cambios en los lípidos sanguíneos durante el tratamiento con rosiglitazona (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Acción farmacológica**).
Niveles de transaminasas séricas: en estudios clínicos realizados en pacientes tratados con rosiglitazona no se observaron evidencias de hepatotoxicidad inducida por la droga ni niveles elevados de ALT. En ensayos controlados, un 0,2 % de los pacientes tratados con rosiglitazona presentaron aumentos reversibles de ALT mayores a 3 veces el límite superior normal en comparación con un 0,2% de los pacientes tratados con placebo y un 0,5% de los pacientes tratados con drogas activas de comparación. Se halló hiperbilirrubinemia en un 0,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 0,9% de los tratados con placebo y un 1% de los pacientes tratados con drogas activas de comparación.
La tasa % paciente - años de exposición de aumentos de ALT por encima de 3 veces el límite superior normal en ensayos a largo plazo fue de 0,35 para los pacientes tratados con rosiglitazona, 0,59 para los pacientes tratados con placebo y 0,78 para los pacientes tratados con comparadores activos.
En los ensayos clínicos anteriores a la aprobación, no se observaron casos de reacciones medicamentosas idiosincráticas que resultaran en insuficiencia hepática. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han recibido informes de elevaciones de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior normal y hepatitis (ver **PRECAUCIONES, Efectos hepáticos**).

SOBREDOSIFICACION
Se dispone de datos limitados respecto a sobredosis en humanos. En estudios clínicos realizados en voluntarios sanos, se administró rosiglitazona en dosis orales únicas de hasta 20 mg, con buena tolerancia. En caso de sobredosis, se debe realizar un tratamiento de apoyo según lo determine el estado general del paciente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
* **Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**
  (011) 4962 - 6666/2247.
* **Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**
  (011) 4300 - 2115/ 4362-6063.
* **Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**
  (011) 4654-6648/ 4658-7777.
* **Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**
  (0221) 451-5555.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA BELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9533 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 79.145

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PRESENTACIONES
GLIMIDE® 2 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.
GLIMIDE® 4 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.
GLIMIDE® 8 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°: 48.816.

LABORATORIOS BETA S.A.
Av. San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.
Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA D. GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9900 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145