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

DISPOSICIÓN Nº 1086

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019996-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELEA S.A.C.I.F. Y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DIABEN / MALEATO DE ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4mg – 8mg, aprobada por Certificado Nº 50.974.

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

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

Que a fojas 73 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 DIABEN / MALEATO DE ROSIGLITAZONA, aprobada por Certificado Nº 50.974 y Disposición Nº 3864/03, propiedad de la firma ELEA S.A.C.I.F. Y A., cuyos textos constan de fojas 8 a 19, 20 a 31 y 32 a 43.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3864/03 los prospectos autorizados por las fojas 8 a 19, 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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.974 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 1-0047-0000-019996-10-3

DISPOSICION Nº 1086

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

js

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.....1..0..8..6..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.974 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELEA S.A.C.I.F. Y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DIABEN / MALEATO DE ROSIGLITAZONA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4mg – 8mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3864/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007923-02-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2237/08.-	Prospectos de fs. 8 a 19, 20 a 31 y 32 a 43, corresponde desglosar de fs. 8 a 19.-

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 ELEA S.A.C.I.F. Y A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.974 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....08 FEB 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-019996-10-3

DISPOSICIÓN Nº **1086**

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

js

FOLIO 2

PROYECTO DE PROSPECTO

DIABEN

Maleato de Rosiglitazona

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de DIABEN 4 mg contiene:

Maleato de rosiglitazona 5,30 mg (equivalente a 4 mg de rosiglitazona)

Excipientes:

Núcleo: celulosa microcristalina 29,95 mg; almidón glicolato sódico 7,50 mg; lactosa 104,5 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,00 mg; estearato de magnesio 0,75 mg.

Cubierta: polietilenglicol 0,38 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,00 mg; óxido de hierro rojo 0,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,03 mg; dióxido de titanio 0,15 mg.

Cada comprimido recubierto de DIABEN 8 mg contiene

Maleato de rosiglitazona 10,60 mg(equivalente a 8 mg de rosiglitazona

Excipientes:

Núcleo: celulosa microcristalina 59,40 mg; almidón glicolato sódico 15,0 mg; lactosa 209,5 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 4,00 mg; estearato de magnesio 1,50 mg.

Cubierta: polietilenglicol 0,76 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 6,00 mg; óxido de hierro rojo 0,12 mg; dióxido de titanio 0,30 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético oral. Código ATC A10BG

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NIREENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 931

La rosiglitazona, miembro de la clase de agentes antidiabéticos de las tiazolidinadionas, mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a la insulina. La rosiglitazona es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gama activador de la proliferación de peroxisomas (PPARγ).

En humanos el receptor PPAR se encuentra en los tejidos claves para la acción de la insulina, como el tejido adiposo, el musculoesquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPARγ regulan la transcripción de los genes que responden a la insulina y que están involucrados en el control de producción, transporte y utilización de la 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 antiadiabética de la rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales de diabetes tipo 2 en donde la hiperglucemia y/o deficiencia en la tolerancia a la glucosa es una consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos. La rosiglitazona reduce las concentraciones de glucosa sanguínea y reduce la hiperinsulinemia en ratones obesos

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

Farmacocinética:

La concentración plasmática máxima (Cmáx) y el área bajo la curva (AUC) de rosiglitazona aumentaron en forma proporcional a las dosis en el rango de dosis terapéuticas. 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 del 99 %. El pico de concentración en el plasma se observó 1 hora después de la dosificación. La administración de rosiglitazona con los alimentos no dio como resultado cambios en el área bajo la curva (AUC) pero hubo una disminución en la Cmáx de aproximadamente 28% y un retardo en el Tmax (1,75 horas).

Es probable que estos cambios no sean clínicamente significativos y por lo tanto DIABEN, puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución:

La media (CV%) del volumen oral de distribución (Vss/F)de rosiglitazona es aproximadamente 17.6 (30%) litros, basado en el análisis farmacocinético de la población. Rosiglitazona está ligada en aproximadamente 99,8% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo

Rosiglitazona se metaboliza extensamente sin que se excrete en la orina la droga intacta. Las

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 8313

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.
Datos in vitro demuestran que la rosiglitazona es predominantemente metabolizada por el Citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C8, con CYP2C9 contribuyendo como una vía de metabolización menor.

Excreción:

Después de la administración oral o intravenosa de maleato de [C14]rosiglitazona, aproximadamente 64% y 23% de la dosis se eliminó en la orina y en las heces, respectivamente. La vida media en plasma del material marcado con 14 C varió de 103 a 158 horas.

Farmacocinética en pacientes con Diabetes tipo 2:

La farmacocinética de rosiglitazona no se ve influenciada por la edad, raza, tabaquismo o alcoholismo. Tanto el clearence oral (CL/F) como el volumen de distribución oral en el estado estable (Vss/F)de rosiglitazona mostraron incremento al aumentar el peso corporal. En el intervalo de peso observado en estos análisis (50 a 150 kg) el rango de los valores predecidos de CL/F Y Vss/f varió en 1,7 veces y 2,3 veces, respectivamente. Además, el CL/F de rosiglitazona se vió influenciado tanto por el peso como por el sexo, siendo menor en pacientes del sexo femenino (aproximadamente 15%).

Poblaciones especiales:

Edad: Los resultados del análisis farmacocinético de la población mostraron que la edad no afecta significativamente la farmacocinética de la rosiglitazona.
Sexo: Los resultados del análisis farmacocinético de Ia población mostraron que Ia media del clearance oral de rosiglitazona en pacientes de sexo femenino fue aproximadamente 6% menor en comparación con pacientes de sexo masculino del mismo peso corporal (n=642).
Como monoterapia y combinada con metformina, rosiglitazona mejoró eI control glucémico tanto en hombres como en mujeres. En los estudios en combinación con metformina se demostró que no hubo diferencias de sexo en Ia respuesta glucémica.
En los estudios de monoterapia se observó una mayor respuesta terapéutica en eI sexo femenino; sin embargo, en los pacientes más obesos, fueron menos evidentes las diferencias por sexo. Para un índice de masa corporal (BMI) determinado, las mujeres tienden a tener un mayor tejido graso que los hombres. Ya que el objetivo molecular de los PPARy se expresa en el tejido adiposo, esta característica de diferenciación puede explicar, al menos parcialmente, Ia mayor respuesta de rosiglitazona en las mujeres. Debido a que el tratamiento debe ser individualizado, no se requiere ajuste en Ia dosis según el sexo.

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9373

•*Insuficiencia Hepática*: el clearance oral no Ilgado de rosiglitazona fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa (Clase Child-Pugh B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado, Ia Cmáx, no Iigada y el AUC 0-inf aumentaron 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de rosiglitazona es de aproximadamente 2 horas más en pacientes con enfermedad hepática, en comparación con sujetos sanos.

No se debe iniciar el tratamiento con rosiglitazona si los pacientes muestran evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento en los niveles de transaminasas séricas (ALT> 2,5 por encima del límite normal) (ver PRECAUCIONES, Efectos Hepáticos).

•*Insuficiencia Renal*: No hay diferencia clínicamente relevante en Ia farmacocinética de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal leve o severa o en pacientes dependientes de hemodiálisis, en comparación con sujetos con función renal normal. Por Io tanto, en dichos pacientes que reciben rosiglitazona no se requiere ajuste en Ia dosificación. Debido a que Ia metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, en estos pacientes está contraindicada Ia coadministración de metformina con rosiglitazona.

•*Raza*: Los resultados de un análisis farmacocinético de Ia población que incluían sujetos de raza caucásicos, raza negra y de otros orígenes étnicos, indican que Ia raza no tiene influencia sobre Ia farmacocinética de rosiglitazona.

•*Uso Pediátrico:* No se ha establecido Ia seguridad y efectividad de rosiglitazona en pacientes pediátricos.

Farmacodinamia y efectos clínicos:

En estudios clínicos, el tratamiento con rosiglitazona dio por resultado una mejora en el control glucémico, medida por Ia glucosa plasmática en ayunas (FPG) y hemoglobina Alc (HbAlc), con una reducción concurrente en insulina y en péptido C. También se redujeron Ia insulina y Ia glucosa postprandial. Esto resulta consistente con el mecanismo de acción de rosiglitazona como un sensibilizador a Ia insulina. La mejora en el control glucémico fue duradera y mantuvo su efecto durante por lo menos 52 semanas. La dosis diaria máxima recomendada es de 8 mg. Los estudios con dosis variables sugirieron que no se obtienen más beneficios con una dosis diaria total de 12 mg.

La adición de rosiglitazona a metformina o sulfonilurea dió por resultado reducciones significativas en Ia hiperglucemia en comparación con cualquiera de estos agentes administrados solos. Estos resultados son consistentes con un efecto sinérgico de Ia terapia combinada de rosiglitazona en al control glucémico.

La reducción en Ia hiperglucemia se asoció a aumentos en eI peso. 2,3 kg (8 mg aI día) cuando se administró combinada con metformina.

Rosiglitazona como monoterapia estuvo asociado a aumentos en eI colesterol total, LDL y HDL

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9313

y a disminuciones en los ácidos grasos libres.

El patrón en los cambios de LDL y HDL después de la terapia con rosiglitazona en combinación con metformina fue en general similar a los observados con rosiglitazona en monoterapia.

Los cambios en los triglicéridos durante Ia terapia con rosiglitazona fueron variables.

Debido a que rosiglitazona no estimula Ia secreción de insulina, no se espera que ocurra hipoglucemia cuando rosiglitazona es administrada como monoterapia o en combinación con metformina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología/Modo de administración

El manejo de la terapia antidiabética es personalizado.

Monoterapia.

La dosis normal inicial de DIABEN es de 4 mg/día administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. Para pacientes que responden inadecuadamente después de 12 semanas de tratamiento según se determine mediante la reducción en la glucosa plasmática en ayunas, la dosis puede aumentarse a 8 mg administrada como una sola dosis al día.

Terapia combinada con metformina

La dosis normal inicial de rosiglitazona en combinación con metformina, es de 4 mg, administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. La dosis de rosiglitazona puede aumentarse a 8 mg /día a las 12 semanas posteriores a la iniciación del tratamiento, si es insuficiente la reducción en la glucosa plasmática en ayunas. DIABEN puede administrarse como una sola dosis por la mañana o bien dividirse y administrarse por la mañana y por la noche.

Terapia combinada con Sulfonilureas

La dosis de inicio recomendada de DIABEN, cuando se emplea combinada con sulfonilurea, es de 4 mg, administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. No se han estudiado dosis de rosiglitazona mayores a los 4 mg al día combinadas con sulfonilureas. Debido a que la incidencia de hipoglucemia es baja cuando se emplean 4 mg al día de rosiglitazona combinados con sulfonilureas, los pacientes que están adecuadamente controlados con 4 mg/día de rosiglitazona pueden beneficiarse mediante el cauteloso ajuste de la dosis a 8 mg/día.

La dosis de DIABEN puede aumentarse a las 8-12 semanas después del inicio de la terapia si hay una insuficiente reducción en la glucosa plasmática en ayunas. Puede administrarse como una sola dosis por la mañana o bien dividirse y administrarse por la mañana y por la noche.

Para optimizar la terapia puede requerirse una reducción en la dosis de sulfonilureas.

Se deberían realizar mediciones periódicas de glucosa sanguínea en ayunas con el fin de vigilar la respuesta terapéutica previo al establecimiento de la dosis.

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACÉUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 93

FOLIO MESA DE ENTRADA

DIABEN puede o no administrarse con las comidas

No se requiere de ajustes a la dosificación para pacientes de edad avanzada.

No se necesita ajustar la dosificación cuando se emplea rosiglitazona como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal.

Debido a que la metformina está contraindicada en estos pacientes, también está contraindicada la administración concomitante de metformina y rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal.

No debe iniciarse la terapia con rosiglitazona si los pacientes muestran evidencia clínica de enfermedad hepática activa o un aumento en los niveles de transaminasas séricas (ALT mayor 2,5 al límite del valor normal al inicio del tratamiento (Ver Farmacología Clínica, Efectos Hepáticos e Insuficiencia Hepática.)

No existen datos acerca del uso de rosiglitazona en pacientes menores de 18 años, por lo tanto no se recomienda el uso de rosiglitazona en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES

Rosiglitazona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Rosiglitazona es activa solo en presencia de insulina debido a su mecanismo de acción. Por lo tanto rosiglitazona no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética

Ovulación: rosiglitazona al igual que otras tiazolidinadionas, puede ocasionar el reinicio de la ovulación en mujeres premenopausicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Como consecuencia de su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes pueden estar en riesgo de embarazo si no utilizan un método anticonceptivo adecuado.

Aunque en estudios preclínicos se ha observado un desbalance hormonal (Ver Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad) la significación clínica de estos hallazgos no es conocida. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, deberán evaluarse los beneficios de continuar con la terapia con rosiglitazona.

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9313

FOLIO MESA DE ENTRADAS

Edema: rosiglitazona debe ser usada con precaución en pacientes con edema. En estudios con una administración una vez al día durante 8 semanas, se observó un incremento estadísticamente significativo en el volumen plasmático medio (1,8ml/kg) comparado con placebo

Debido a que las tiazolidinadionas pueden causar retención de líquidos, lo cual puede exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca (particularmente aquellos con insulina) deben ser monitoreados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

En estudios preclínicos las tiazolidinedionas, incluyendo a la rosiglitazona provocaron la expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardiaca inducida por precarga.

No se ha demostrado alteración perjudicial en la estructura o función cardiaca.

Se han reportado efectos adversos potencialmente relacionados a la expansión del volumen

Insuficiencia cardiaca y uso de tiazolidinedionas:

Las tiazolidinedionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

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

2) La administración de tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de estas con otros farmacos) 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.

Pacientes con antecedentes hepáticos

En pacientes con antecedentes hepáticos se recomienda el control clínico y de los valores de enzimas hepáticas. La decisión de continuar con el tratamiento debe tomarse mediante la observación clínica a la espera de los resultados de laboratorio .

Si se observa ictericia se deberá interrumpir el tratamiento.

Edema macular: Se han informado reportes aislados post lanzamiento de aparición de edema macular de causa diabética y el empeoramiento del edema macular en pacientes bajo tratamiento con rosiglitazona. En la mayoría de los casos, los pacientes han reportado también edema periférico concomitante. En algunos casos el edema se resolvió o mejoró con la reducción de la dosis o la discontinuación del fármaco. El edema macular se asocia frecuentemente a la retinopatía diabética, aunque se observa más frecuentemente como una complicación de la misma. El riesgo de padecer edema macular está relacionado con el tiempo de progresión de la

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9313

enfermedad, la presencia previa de retinopatía, la presencia de hipertensión arterial concomitante o una glucemia mal controlada. Los síntomas que indican la posibilidad que exista edema macular son: trastornos de la visión, disminución de la sensibilidad a los colores y reducción de la adaptación a la oscuridad.

Fracturas óseas: Los resultados de un estudio clínico multicéntrico demostraron que las mujeres tratadas con rosiglitazona presentaban una mayor incidencia de fracturas óseas de parte superior de brazo, mano o pie. Este riesgo de fractura debe ser considerado, especialmente en mujeres, antes de iniciar el tratamiento con rosiglitazona.

Interacciones:

Drogas metabolizadas por el Citocromo P450

Los estudios del metabolismo de la droga in vitro sugieren que la rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas P450 importantes a concentraciones clínicamente relevantes . Los datos in vitro demuestran que la rosiglitazona se metaboliza predominantemente mediante CYP2C8 y en menor grado por el 2C9.

Rosiglitazona (4 mg dos veces al día) ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona) que son metabolizados predominantemente por CYP3A4.

Glibenclamida: rosiglitazona (2 mg por día) tomado concomitantemente con glibenclamida (3,75 a 10 mg/ día) durante 7 días, no alteró las medias de las concentraciones de la glucosa plasmática en estado estable durante 24 horas en pacientes diabéticos estabilizados en el tratamiento con glibenclamida.

Metformina: la administración concurrente de rosiglitazona y metformina no tuvo efecto sobre la farmacocinética en el estado estable ni de metformina ni de rosiglitazona.

Acarbosa; la coadministración de acarbosa no tuvo efectos relevantes sobre la farmacocinética sobre la rosiglitazona.

Digoxina; La administración repetida de rosiglitazona no alteró la farmacocinética del estado estacionario de digoxina.

Warfarina : la dosificación repetida con rosiglitazona no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética en el estado estacionario de los enantiómeros de warfarina.

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

Ranitidina :El pretratamiento con ranitidina no alteró la farmacocinética de las dosis simples orales o las dosis intravenosas de rosiglitazona. La absorción de la rosiglitazona oral no se vería alterada en aquellas condiciones que se acompañen de un aumento en el pH gastrointestinal.

Carcinogénesis , Mutagénesis Alteraciones de la fertilidad

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Tecnico
MAT. PROF. 9313

Carcinogénesis: rosiglitazona no resultó carcinogénica en ratones, hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa.

En ratas hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos del tejido adiposo(lipomas).

Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideran debidos a la sobre estimulación farmacológica continua del tejido adiposo.

Mutagénesis:

La rosiglitazona no fue mutagénica o clastogénica en ensayos con bacterias in vitro para mutación génica, la prueba de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos , la prueba de micronúcleo de ratón in vivo y el ensayo UDS en ratas in vivo/in vitro.

Hubo un pequeño aumento en la mutación en el ensayo de linfoma de ratón in vitro en presencia de activación metabólica.

Alteraciones de la Fertilidad:

La rosiglitazona no tuvo efectos en el apareamiento o la fertilidad de ratas machos administradas con hasta casi 40 mg/kg/dia

La rosiglitazona alteró el ciclo estrual (2mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) en ratas hembras en asociación con menores niveles de progesterona y estradiol. Estos efectos no fueron observados a 0.2 mg/kg/día.

En monos rosiglitazona disminuyó el pico de estradiol sérico en la fase folicular con descenso en los niveles de progesterona en la fase luteínica y amenorrea .

El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovarica.

Toxicología animal:

Aumentaron los pesos del corazón en ratones , en ratas y en perros con los tratamientos con roziglitazona .

La medición morfométrica indicó que había hipertrofia en los tejidos ventriculares cardíacos, lo cual puede deberse a un aumento en el trabajo como resultado de la expansión del volumen plasmático.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hubo efecto sobre la implantación o sobre el embrión en el tratamiento con rosiglitazona durante el embarazo temprano en ratas, pero el tratamiento durante la gestación media tardía, estuvo asociado a la muerte fetal y retardo del crecimiento, tanto en ratas como en conejos.

No se observó teratogenicidad a dosis hasta 3 mg/kg/ ratas y de 100 mg/kg en conejos.

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LS. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9313

Rosiglitazona provocó patología placentaria en ratas. El tratamiento de ratas durante la gestación hasta la lactancia redujo el tamaño de las crías, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal con retardo del crecimiento, reversible después de la pubertad.
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas .
Rosiglitazona no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.
Como la información actual sugiere en gran medida que los niveles de la glucosa sanguínea anormales durante el embarazo, están asociados a una mayor incidencia de anormalidades congénitas, así como una mayor morbidez y mortalidad neonatos, la mayoría de los expertos recomiendan que la insulina se utilice durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa sanguínea los más cercano posibles a los valores normales.

Trabajo de Parto y Parto:

El efecto de la rosiglitazona en el trabajo de parto y el parto en humanos es desconocido.
Mujeres en el periodo de lactancia
Se detectó material relacionado con el medicamento en leche proveniente de ratas en lactancia.
No se conoce si la rosiglitazona se excreta en la leche humana .
Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana , rosiglitazona no debe administrarse a mujeres en el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

La rosiglitazona no produce somnolencia o sedación y no está asociada con hipoglucemia. No debería disminuir la habilidad para manejar u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia y los tipos de experiencias adversas reportadas en ensayos clínicos de rosiglitazona como monoterapia fueron:
Infección en vías respiratorias superiores: 9,9%
Cefalea 5,9%
Dolor dorsal: 4,0%
Hiperglucemia: 3,9%
Fatiga 3,6 %
Sinusitis 3,2
Diarrea 2,3 %
Hipoglucemia 0,6%
También se reporto como efecto adverso anemia y edema; tuvieron una severidad de leve a moderada y no se requirió la suspensión del tratamiento.
Anormalidades de Laboratorio

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9313

Hematológico: se presentaron disminuciones en la medida de la hemoglobina y el hematocrito relacionados con las dosis en pacientes tratados con rosiglitazona .

El recuento de glóbulos blancos también disminuyó ligeramente en pacientes tratados con rosiglitazona.

Las disminuciones en los parámetros hematológicos pueden estar relacionadas con el aumento en el volumen plasmático observado en el tratamiento con rosiglitazona.

Lípidos: Se ha observado cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con rosiglitazona (Ver Farmacología, farmacodinamía y Efectos clínicos).

Niveles de transaminasas séricas.

En los estudios clínicos efectuados en pacientes tratados con rosiglitazona no hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por la droga o de elevados niveles de ALT.

En la etapa post-comercialización no se han reportado alteraciones en la función hepatocelular evidenciada primariamente por enzimas hepáticas elevadas .

SOBREDOSIFICACIÓN

Se poseen datos limitados respecto a la sobredosis en humanos.

En caso de sobredosis debe iniciarse un tratamiento de apoyo adecuado según lo dicte la condición clínica del paciente.

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) 4962-6666/2247º al Hospital A. Posadas(011) 4654-6648/4658-7777

Información para el paciente: Se debe informar a los pacientes que el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir control alimentario . La restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio son fundamentales para el tratamiento adecuado del paciente diabético ya que ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Esto es importante no solo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2 sino para mantener la eficacia de los medicamentos.

Se puede tomar rosiglitazona, con o sin alimentos

El uso de rosiglitazona, puede provocar la reanudación de la ovulación en mujeres premenopaúsicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Por lo tanto deben implementarse medidas anticonceptivas.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Técnico
MAT. PROF. 9313

FOLIO MESA DE ENTRADAS

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 y 30 ° C, en envase bien cerrado..

PRESENTACIÓN

DIABEN: 4 mg se presenta en envases conteniendo 14;15;28; 30;56 y 60 comprimidos recubiertos.

DIABEN: 8 mg se presenta en envases conteniendo 14;15;28; 30;56 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por le M.S.
Certificado N° 50.974
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Santo Tomé 4340 - Buenos Aires.
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico
Elaborado en Sanabria 2353 Capital Federal

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ISAAC J. NISENBAUM
FARMACEUTICO
Director Tecnico
MAT. PROF. 9313