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

DISPOSICIÓN Nº 1512

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020475-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHET S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSIGLITAZONA RICHET / ROSIGLITAZONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4mg – 8mg, aprobada por Certificado Nº 52.629.

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 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROSIGLITAZONA RICHET / ROSIGLITAZONA RICHET, aprobada por Certificado Nº 52.629 y Disposición Nº 6831/05, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHET S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 19, para los rótulos y de fojas 20 a 109, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6831/05 los rótulos autorizados por las fojas 2, 5, 6, 11, 14 y 15 y los prospectos autorizados por las fojas 20 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICION Nº 1512

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 52.629 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 1-0047-0000-020475-10-8

DISPOSICION Nº 1512

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.....1512..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.629 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHET S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ROSIGLITAZONA RICHET / ROSIGLITAZONA

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6831/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019202-04-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6831/05.-	Rótulos de fs. 2 a 19, corresponde desglosar fs. 2, 5, 6, 11, 14 y 15. Prospectos de fs. 20 a 109, corresponde desglosar de fs. 20 a 49.-

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 RICHET S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.629 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....23 FEB 2011...de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-020475-10-8

DISPOSICIÓN Nº

js **1512**

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

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

1512

PROYECTO DE PROSPECTO

ROSIGLITAZONA

ROSIGLITAZONA RICHET®

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina ***Expendio bajo receta archivada***

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Comprimidos de 4 mg:

Maleato de Rosiglitazona 5,3mg (equivalente a 4 mg de Rosiglitazona base)

Excipientes: almidón glicolato sódico; kompresor; estearato de magnesio; opadry II HP; FDC Nº 1

Comprimidos de 8mg:

Maleato de Rosiglitazona 10,6mg (equivalente a 8 mg de Rosiglitazona base)

Excipientes: almidón glicolato sódico; kompresor; estearato de magnesio; opadry II HP; FDC Nº 1

Kompresor: 76% lactosa monohidrato, 24% celulosa microcristalina

ACCION TERAPEUTICA:

Antidiabético oral

Código ATC A10BG.

Descripción:

Rosiglitazona Richet® es un agente antidiabético oral que actúa principalmente aumentando la sensibilidad a la insulina. Rosiglitazona Richet® se emplea en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 (conocida también cono diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) o diabetes de inicio en adultos. Rosiglitazona

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: ou[illegible]ec@[illegible]che[illegible]com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Richet® 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 el tejido adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática. El maleato de rosiglitazona no está relacionado ni química ni funcionalmente con las sulfonilureas, las biguanidas o los inhibidores de alfaglucosidasa.

INDICACIONES:

Rosiglitazona Richet® 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.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Mecanismo de acción:

La Rosiglitazona, un miembro de la clase de agentes antidiabéticos de las tiazolidinadionas, mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a la insulina. La Ropsiglitazona es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gama activador de la proliferación de peroxisomas (PPARy). En humanos, los receptores PPARy se encuentran en los tejidos claves para la acción de la insulina, como son el tejido adiposo, el músculo esquelético 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 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 Rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales de diabetes tipo 2, en donde la hiperglucemia y/o

LABORATORIOS RICHET S.A.
FRANCISCO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

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 ob/ob, ratones diabéticos db/db y ratas Zucker adiposas fa/fa.

En modelos animales, la actividad antidiabética de la Rosiglitazona se mostró que estaba mediada por un aumento en la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos muscular, adiposo y hepático. La expresión del transportador de glucosa GLUT-4, regulado por 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 una forma proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéutica.

Media de Parámetros farmacocinéticos (SD= Desviación estandar) de Rosiglitazona después de dosis orales simples (n=32)

Parámetro	*1 mg Ayuno*	*2 mg Ayuno*	*8 mg Ayuno*	*8 mg sin Ayuno*
$AUC_{0\text{-}inf}$	358	733	2.971	2.890
(ng.h/ml)	(112)	(184)	(730)	(795)
Cmáx	76	156	598	432
(ng/ml)	(13)	(42)	(117)	(92)
Vida media	3,16	3,15	3,37	3,59
(h)	(0,72)	(0,39)	(0,63)	(0,70)
CL/F*(l/h)	3,03	2,89	2,85	2,97
	(0,87)	(0,71)	(0,69)	(0,81)

LABORATORIOS RICHET S.A.
LUIS ANTONIO BARCELLOTTI
Farmacéutico - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

CL/F = clearance oral*

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 plasma se observó 1 hora después de la dosificación. La administración de rosiglitazona con alimentos no dio por resultado cambios en el área bajo la curva (AUC) pero hubo una disminución en Cmáx de aproximadamente 28% y un retardo en Tmáx (1,75 horas). Es probable que estos cambios no sean clínicamente significativos y por lo tanto, Rosiglitazona Richet® (maleato de rosiglitazona) puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución:

La vida media (CV%) del volumen oral de distribución (Vss/F) de Rosiglitazona es de aproximadamente 17,6 (30%) litros, basado en el análisis farmacocinético de la población. La Rosiglitazona está ligada en aproximadamente 99,8% a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina.

Metabolismo:

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.

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.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LAMBELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.403.539

Excreción:

Después de la administración oral o intravenosa de maleato de (^{14}C)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:

Los análisis farmacocinéticos de la población de tres grandes ensayos clínicos, que incluyeron 642 hombres y 405 mujeres con diabetes tipo 2 (edades entre 35 y 80 años) mostraron que la farmacocinética de la Rosiglitazona no se ve influenciada por la edad, raza, tabaquismo o alcoholismo. Tanto el clearance 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 (n=716<65 años; n=≥65 años) mostraron que la edad no afecta significativamente la farmacocinética de Rosiglitazona.

Sexo:

Los resultados del análisis farmacocinético de la población mostraron que la media del clearance oral de Rosiglitazona en pacientes de sexo femenino (n=405) fue

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANGELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.639

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

aproximadamente 6% menor en comparación con pacientes de sexo masculino del mismo peso corporal (n=642).

Como monoterapia y combinada con metformina, Rosiglitazona mejoró el control glucémico tanto en hombres como en mujeres. En los estudios en combinación con metformina se demostró que no hubo diferencias de sexo en la respuesta glucémica.

En los estudios de monoterapia se observó una mayor respuesta terapéutica en el sexo femenino; sin embargo, en los pacientes más obesos, fueron menos evidentes las diferencias por sexo. Par 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 PPARγ se expresa en el tejido adiposo, esta característica de diferenciación puede explicar, al menos parcialmente, la mayor respuesta a Rosiglitazona en las mujeres. Debido a que el tratamiento debe ser individualizado no se requieren ajustes en la dosis según el sexo.

<u>Insuficiencia hepática:</u>

El clearance oral no ligado de rosiglitazona fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática moderada (clase Child-Pugh B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado, la Cmáx y el $AUC_{0\text{-}inf}$ aumentaron 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de Rosiglitazona fue de aproximadamente 2 horas más en pacientes con enfermedad hepática, en comparación con sujetos sanos.

No se debe iniciar el tratamiento con Rosiglitazona maleato si los pacientes muestran evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumento en los niveles de transaminasas séricas (ALT > 2,5 veces por encima del límite normal) (ver: Precauciones, efectos hepáticos).

<u>Insuficiencia renal:</u>

No hay diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de Rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal leve a severa o en pacientes dependientes de hemodiálisis en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, en

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
LANCELLOTTI 6 - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

dichos pacientes que reciben Rosiglitazona Richet® no se requiere ajuste en la dosificación. Debido a que la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, en estos pacientes está contraindicada la coadministración de metformina con Rosiglitazona Richet®.

Raza:

Los resultados de un análisis farmacocinético de la población que incluían sujetos de raza caucásica, raza negra y de otros orígenes étnicos. indican que la raza no tiene influencia sobre la farmacocinética de Rosiglitazona.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la 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, medido por la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y hemoglobina A1c (HbA1c), con una reducción concurrente en insulina y en péptido C. También se redujeron la insulina y la glucosa postprandial. Esto resulta consistente con el mecanismo de acción de Rosiglitazona como un sensibilizador a la 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 dio por resultado reducciones significatvas en la hiperglucemia en comparación con cualquiera de estos agentes administrados solos. Estos resultados son consistentes con un efecto sinérgico de la terapia combinada de Rosiglutazona en el control glucémico.

La reducción en la hiperglucemia se asoció a aumentos en el peso. En ensayos clínicos de 26 semanas, la media de la ganancia de peso en pacientes tratados con

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

Laboratorios RICHET S.A.

1512

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Rosiglitazona fue de 1,2 kg (4 mg al día) a 3,5 kg (8 mg al día) cuando se administró como monoterapia y 2,3 kg (8 mg al día) cuando se administró combinada con metformina. Se observó una pérdida media de peso de aproximadamente 1 kg tanto para placebo como para metformina sola en estos estudios. En un estudio de 52 semanas controlado con glibenclamida, hubo una ganancia media de peso de 1,75 kg y 2,95 kg para pacientes tratados con 4 mg y 8 mg de Rosiglitazona al día, respectivamente, contra 1,9 kg en los pacientes tratados con glibenclamida.

Los pacientes con anormalidades en los lípidos no fueron excluídos de los ensayos clínicos con Rosiglitazona. En todos los ensayos controlados de 26 semanas, a través del intervalo de dosis recomendada, Rosiglitazona como monoterapia estuvo asociado a aumentos en el colesterol total, LDL y HDL y a disminuciones en los ácidos grasos libres. Estos cambios fueron estadísticamente significativos de los controles con placebo o glibenclamida.

Resumen de la media de los cambios en Lípidos en estudios de monoterapia de 26 semanas controlados con Placebo y de 52 semanas controlado con glibenclamida:

	Estudios controlados con placebo Semana 26			Estudios controlados con Glibencamida Semana 26 y Semana 52			
		Rosiglitazona		Aumento de Glibencamida		Rosiglitazona 8 mg	
	Placebo	4 mg/día	8 mg/día	Semana 26	Semana 52	Semana 26	Semana 52
Acidos grasos libres							
N	207	428	436	181	168	166	133
Nivel basal (promedio)	18,1	17,5	17,9	26,4	26,4	26,9	26,6
% de cambio del Nivel basal (promedio)	+ 0,2%	- 7,8%	- 14,7%	-2,4%	-4,7%	- 20,8%	-21,5%
LDL							
N	190	400	374	175	160	161	133
Nivel basal (promedio)	123,7	126,8	125,3	142,7	141,9	141,9	142,1

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

1512

% de cambio del Nivel basal (promedio)	*+ 4,8%*	*+ 14,1%*	*+ 18,6%*	*-0,9%*	*- 0,5%*	*- 0,5%*	*+12,1%*
HDL							
N	*208*	*429*	*436*	*184*	*170*	*170*	*145*
Nivel basal (promedio)	*44,1*	*44,4*	*43,0*	*47,2*	*47,7*	*48,4*	*48,3*
% de cambio del Nivel basal (promedio)	*+ 8;0%*	*+ 11,4%*	*+14,2%*	*+ 4,3%*	*+ 4,3%*	*+ 14,0%*	*+ 18,5%*

Los aumentos en LDL se presentaron principalmente durante el primero o segundo mes de terapia con Rosiglitazona y los niveles de LDL permanecieron elevados por encima del nivel basal durante todos los ensayos. En contraste, HDL continuó aumentando durante el tiempo. Como resultado, la proporción LDL/HDL tuvo un pico después de 2 meses de terapia y luego pareció disminuir con el tiempo. Debido a la naturaleza temporal en los cambios de los lípidos, el estudio de 52 semanas controlado con glibenclamida es el más pertinente para evaluar los efectos a largo plazo sobre los lípidos. En el nivel basal, en la semana 26 y en la semana 52, la media de la relación LDL/HDL fue de 3,1; 3,2 y 3,0, respectivamente para 4 mg de Rosiglitazona 2 veces al día. Los correspondientes valores para glibenclamida fueron de 3,2; 3,1 y 2,9.

Las diferencias en el cambio del nivel basal entre Rosiglitazona y glibenclamida en la semana 52 fueron estadísticamente significativas.

El patrón en los cambios de LDL y HDL después de la terapia con Rosiglitazona en combinación con metformina fueron en general similares a los observados con Rosiglitazona en monoterapia.

Los cambios en los triglicéridos durante la terapia con Rosiglitazona (maleato) fueron variables y generalmente no fueron estadísticamente diferentes de los controles con placebo o con glibenclamida.

Debido a que Rosiglitazona no estimula la secreción de insulina, no se espera que ocurra hipoglucemia cuando Rosiglitazona es administrada como monoterapia o en

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

combinación con metformina. En estudios controlados en pacientes tratados con dosis totales diarias de Rosiglitazona de hasta 4 mg en combinación con sulfonilureas, la incidencia de hipoglucemia (4,8%) fue similar que el grupo tratado con sulfonilureas solamente (5,9%).
(ver tabla anterior)

Estudios clínicos:

Monoterapia:

Se trataron con Rosiglitazona como monoterpia, un total de 2.315 pacientes con diabetes tipo 2, tratados previamente solo con dieta o con medicaciones antidiabéticas, en seis estudios doble ciego, los cuales incluyeron dos estudios controlados con placebo de 26 semanas, un estudio controlado con glibenclamida de 52 semanas y tres estudios con dosis variable controlados con placebo de 8 a 12 semanas de duración. Las medicaciones antidiabéticas previas fueron retiradas y se introdujo a los pacientes a un período de 2 a 4 semanas con placebo antes de la randomización. Se llevaron a cabo 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo, de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (promedio basal de FPG de aproximadamente 228 mg/dl y premedio basal de HbA1c de 8,9%). El tratamiento con Rosiglitazona produjo mejoras estadísticamente significativas en la glucosa plasmática en ayunas y en HbA1c, en comparación con el nivel basal y con relación al placebo.

Parámetros glucémicos en dos ensayos controlados con placebo de 26 semanas:

Estudio A:

	Placebo	*Rosiglitazona 2 mg dos veces al día*	*Rosiglitazona 4 mg dos veces al día*

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. MANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

N	*158*	*166*	*169*
FPG (mg/dl) Nivel basal (promedio)	*229*	*227*	*220*
Cambio de Nivel basal (promedio)	*19*	*-38*	*-54*
Diferencia con placebo (media ajustada)		*-58**	*-76**
Respondedores (≥ 30 mg/dl disminución del nivel basal)	*16%*	*54%*	*64%*
HbA1c (%) Nivel basal (promedio)	*9,0*	*9,0*	*8,8*
Cambio del nivel basal (promediio)	*0,9*	*-0,3*	*-0,6*
Diferencia con placebo (media ajustada)		*- 1,2**	*-1,5**
Respondedores (≥ 0,7% disminución del nivel basal)	*6%*	*40%*	*42%*

Estudio B:

	Placebo	*Rosigllitazona 4 mg una vez al día*	*Rosiglitazona 2 mg dos veces al día*	*Rosiglitazona 8 mg una vez al día*	*Rosiglitazona 4 mg dos veces al día*
N	*173*	*180*	*186*	*181*	*187*
FPG (mg/dl) Nivel basal (promedio)	*225*	*229*	*225*	*228*	*228*
Cambio del Nivel basal (promedio)	*8*	*-25*	*-35*	*-42*	*-55*
Diferencia con placebo (media ajustada)		*-31**	*-43**	*-49**	*-62**
Respondedores (≥ 30 mg/dl disminución del nivel basal)	*19%*	*45%*	*54%*	*58%*	*70%*
HbA1c (%) Nivel basal (promedio)	*8,9*	*8,9*	*8,9*	*8,9*	*9,0*
Cambio del nivel basal (promedio)	*0,8*	*0,0*	*-0,1*	*-0,3*	*-0,7*
Diferencia con placebo		*-0,8**	*-0,9**	*-1,1**	*-1,5**

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

(media ajustada)					
Respondedores (≥ 0,7% disminución del nivel basal)	*9%*	*28%*	*29%*	*39%*	*54%*

** < 0,0001 comparado con placebo*

Cuando se administró a la misma dosis diaria total, Rosiglitazona fue en general más efectivo en la reducción de la glucosa plasmática en ayunas y HbA1c, cuando se administraron dos dosis divididas dos veces al día en comparación con dosis de una sola vez al día. Sin embargo, para HbA1c la diferencia entre las dosis de 4 mg una vez al día y 2 mg dos veces al día no fue estadísticamente significativa.

El mantenimiento del efecto a largo plazo se evaluó en un ensayo doble ciego, controlado con glibenclamida, de 52 semanas, en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes fueron randomizados para el tratamiento con 2 mg de Rosigliatzona dos veces al día (N=195) o con 4 mg de Rosiglitazona dos veces al día (N=202) durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glibenclamida se les proporcionó una dosis inicial de 2,5 mg/día o 5,0 mg/día. La dosis fue ajustad en incrementos de 2,5 mg/día durante las siguientes 12 semanas, hasta una dosis máxima de 15,0 mg/día, con objeto de optimizar el control glucémico. Posteriormente, la dosis de glibenclamida se mantuvo constante.

La dosis de glibenclamida titulada media fue de 7,5 mg. Todos los tratamientos dieron por resultado una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico a partir del nivel basal. Al final de la semana 52, la reducción a partir del nivel basal en la glucosa plasmática en ayunas y HbA1c fue de –40,8 mg/dl y – 0,53% con 4 mg de Rosiglitzona dos veces al día; -30,0 mg/dl y –0,27% con 2 mg de Rosiglitazona dos meces al día y 30,0 mg/dl y –0,72% con glibenclamida. Para HbA1c, la diferencia entre 4 mg de Rosiglitazona dos veces al día y glibenclamida no fue estadísticamente significativa a las 52 semanas. La caída inicial en la glucosa

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

plasmática en ayunas con glibenclamida fue mayor que con Rosiglitazona; sin embargo, este efecto fue menos duradero en el tiempo. La mejora en el control glucémico observada con 4 mg de Rosiglitazona dos veces al día a l semana 26 se conservó hasta la semana 52 del estudio.

Se comunicó hipoglucemia en 12,1% de los pacientes tratados con glibenclamida contra 0,5% (2 mg dos veces al día) y 1,6% (4 mg dos veces al día) de los pacientes tratados con Rosiglitazona. Las mejoras en el control glucémico se asociaron a una ganancia de peso promedio de 1,75 kg y 2,95 kg en los pacientes tratdos con 2 mg y 4 mg de Rosiglitazona dos veces al día , respectivamente, contra 1,9 kg en los pacientes tratados con glibenclamida. En los pacientes tratados con Rosiglitazona se redujeron significativamente el péptido C, la insulina, la pro-insulina y los productos de desdoblamiento de la pro-insulina en una forma correspondiente con la dosis, en comparación con un aumento en los pacientes tratados con glibenclamida.

Combinación con metformina:

Un total de 670 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en dos estudios randomizados, doble ciego, controlado con placebo/droga activa, de 26 semanas, diseñado para valorar la eficacia de Rosiglitazona en combinación con metformina. Rosiglitazona, en regímenes de dosificación de una vez al día o de dos veces al día, se agregó a la terapia de pacientes que estaban controlados inadecuadamente con una dosis áxima de metformina (2,5 g/día). En el primer estudio, los pacientes controlados inadecuadamente con 2,5 g/día de metformina (nivel basal promedio de FPG 216 mg/dl y media basal de HbA1c de 8,8%)fueron randomizados y recibieron 4 mg de rosiglitazona una vez al día, 8 mg de Rosiglitazona una vez al día o placebo adicionado a metformina. Se observó una mejora estadísticamente significativa en FPG y en HbA1c en pacientes tratados con las combinaciones de metformina y 4 mg de Rosiglitazona una vez al día 8 mg de Rosiglitazona una vez al día, contra los pacientes que continuaron con sólo metformina.

Parámetros glucémicos en un estudio combinado de 26 semanas:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

1512

	Metformina	*Rosiglitazona 4mg una vez al día + metformina*	*Rosiglitazona 8 mg una vez al día + metformina*
N	*113*	*116*	*110*
FPG (mg/dl)			
Nivel basal (promedio)	*214*	*215*	*220*
Cambio del nivel basal (promedio)	*6*	*-33*	*-48*
Diferencia con el placebo (Media ajustada)		*-40**	*-53**
Respondedores (≥ 30 mg/dl 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 el placebo (media ajustada)		*-1,0**	*-1,2**
Respondedores (≥ 0,7% disminución del nivel basal)	*11%*	*45%*	*52%*

** < 0,0001 comparado con metformina*

En un segundo estudio de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 con control inadecuado con 2,5 g/día de metformina, los pacientes que fueron randomizados para recibir la combinación de 4 mg de Rosiglitazona dos veces al día y metformina (N= 105) mostraron una mejora estadísticmente significativa en el control glucémico con una media del efecto por tratamiento para FPG de –56 mg/dl y una media del efecto por tratamiento para la HbA1c de –0,8% sobre la metformina sola. La combinación de metformina y Rosiglitazona dio por resultado menores niveles de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c que cualquier agente solo.

Los pacientes que fueron controlados en forma inadecuada con una dosis máxima de (2,5 g/día) de metformina y los que cambiaron a la monoterapia con Rosiglitazona demostraron pérdida del control glucémico, según dan evidencias los aumentos en la FPG y en HbA1c- En este grupo también se observaron aumentos en LDL y VLDL.

<u>Combinación con sulfonilureas:</u>

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Un total de 1.216 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en tres estudios doble ciego, aleatorizados, controladas con placebo/activo de 26 semanas, diseñados para valorar la eficacia de Rosiglitazona combinada con sulfonilureas. Rosiglitazona, administrada ya sea en regímenes de dosificación de una vez al día o de dos veces al día, se agregó a la terapia de pacientes que estaban inadecuadamente controlados con sulfonilureas.

En el primer estudio, los pacientes inadecuadamente controlados con una dosis constante de glibenclamida, glipizida o glicazida (media de la línea basal de glucosa plasmática en ayunas 205 mg/dl y media de la línea basal de HbA1c 9,2%) fueron aleatorizados y recibieron 1 mg de Rosiglitazona 2 veces al día o 2 mg de Rosiglitazona 2 veces al día. En el segundo estudio, los pacientes que estaban inadecuadamente controlados con al menos la mitad de la dosis máxima de glibenclamida (≥ 10 mg/día) fueron aleatorizados y recibieron ya sea 2 mg de Rosiglitazona una vez al día o 4 mg de Rosiglitazona una vez al día o glibenclamida sola. Se observó una mejora estadísticamente significativa en glucosa plasmática en ayunas y en HbA1c en pacientes tratados con una combinación de sulfonilureas y 2 mg de Rosiglitazona una vez al día y de sulfonillureas y 4 mg de Rosiglitazona una vez al día contra pacientes que continuaron sólo con sulfonilureas.

<u>Parámetros glucémicos en dos estudios combinados de 26 semanas:</u>

Estudio C:

	Sulfonilureas	*Rosiglitazona 1 mg dos veces al día + sulfonilurea*	*Rosiglitazona 2 mg dos veces al día + sulfonilurea*
N	*192*	*199*	*183*
FPG (mg/dl) Nivel basal (promedio	*207*	*204*	*205*
Cambio del nivel basal (promedio)	*6*	*-17*	*-38*
Diferencia con el placebo (media ajustada)	*-*	*-24**	*-44**
Respondedores (≥ 30 mg/dl disminución del nivel basal)	*21%*	*38%*	*56%*

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

1512

HbA1c (%) *Nivel basal (promedio)*	*9,2*	*9,2*	*9,2*
Cambio del nivel basal (promedio)	*0,2*	*-0,5*	*-0,9*
Diferencia con el placebo (media ajustada)	*-*	*-0,6**	*-1,0**
Respondedores (≥ 0,7% disminución del nivel basal)	*19%*	*39%*	*60%*
Meta (≤ 8% en la semana 26)	*21%*	*35%*	*49%*

Estudio D:

	Sulfonilureas	*Rosiglitazona 2 mg una vez al día + sulfonilurea*	*Rosiglitazona 4 mg una vez al día + sulfonilurea*
N	*115*	*114*	*116*
FPG (mg/dl) *Nivel basal (promedio*	*209*	*222*	*214*
Cambio del nivel basal (promedio)	*23*	*-11*	*-25*
Diferencia con el placebo (media ajustada)	*-*	*-29**	*-47**
Respondedores (≥ 30 mg/dl disminución del nivel basal)	*13%*	*37%*	*46%*
HbA1c (%) *Nivel basal (promedio)*	*8,7*	*9,3*	*9,0*
Cambio del nivel basal (promedio)	*0,6*	*0,0*	*-0,3*
Diferencia con el placebo (media ajustada)	*-*	*-0,6**	*-0,8**
Respondedores (≥ 0,7% disminución del nivel basal)	*6%*	*28%*	*29%*
Meta (≤ 8% en la semana 26)	*17%*	*25%*	*42%*

** ≤ 0,0001 comparado con sulfonilurea*

En un tercer estudio, los pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima de glibenclamida (20 mg una vez al día) que fueron aleatorizados y recibieron la combinación de 2 mg de Rosiglitazona dos veces al día y glibenclamida (N= 98) mostraron un mejoría estadísticamente significativa en el control glucémico con una media del efecto por tratamiento para glucosa plasmática en ayunas de – 56 mg/dl y para HbA1c de –1,4% por encima de glibenclamida sola. La combinación de glibenclamida y Rosiglitazona dio por resultado menores niveles

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c que con cualquier agente solo. Los pacientes que fueron inadecuadamente controlados con una dosis máxima de glibenclamida (20 mg una vez al día) y que cambiaron a la dosis más baja recomendada de Rosiglitazona como monoterapia, mostraron la pérdida del control glucémico, según dan evidencias los aumentos en glucosa plasmática en ayunas y en HbA1c.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

El manejo de la terapia antidiabética debe ser personalizada.

Monoterapia:
La dosis normal inicial de rosiglitazona es de 4 mg/día, administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. Para paciente que responden inadecuadamente después de 12 semanas de tratamiento, según se determine mediante la reducción en la FPG, la dosis puede aumentarse a 8 mg, administrada como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. Las reducciones obtenidas en los parámetros glucémicos por medio de la dosis y el régimen se describen en Farmacología clínica. En ensayos clínicos, el régimen de 4 mg dos veces al día dio como resultado una mayor reducción en la FPG y HbA1c.

Terapia combinada con Metformina:
La dosis normal inicial de rosiglitazona en combinación con metformina es de 4 mg adiministrada 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. Rosiglitazona 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:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.599

La dosis inicial recomendada de Rosiglitzona cuando se emplea combinada con sulfonilureas 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 inadecuadamente controlados con 4 mg/día de Rosiglitazona pueden beneficiarse mediante el cauteloso ajuste de la dosis a 8mg/día. La dosis de Rosiglitazona puede aumentarse a las 8-12 semanas después del inicio de la terapia si hay una insuficiente reducción en la glucosa plasmática en ayunas. Rosiglitazona 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 deberán realizar mediciones periódicas de glucosa sanguínea en ayunas con el fin de vigilar la respuesta terapéutica previo al establecimiento de la dosis.

Rosiglitazona puede o no administrarse junto con las comidas.

No se requiere 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> 2,5 veces el límite superior 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 su uso en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

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

Rosiglitazona Richet® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a Rosiglitazona o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

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

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

Los pacientes tratados con Rosiglitazona Richet® en combinación con otros agentes hipoglucemiantes orales pueden sufrir riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario reducir la dosis del agente concomitante.

Ovulación:

Rosiglitazona, al igual que otras tiazolidinadionas, puede ocasionar el reinicio de la ovulación en mujeres premenopáusicas 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

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

estos hallazgos no es conocida. Si se presenta disfunción menstrual inesperada deberán evaluarse los beneficios de continuar la terapia con Rosiglitazona Richet®.

Edema:

Rosiglitazona Richet® debe ser usado con precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico en voluntarios sanos que recibieron 8 mg de Rosiglitazona una vez al día durante 8 semanas se observó un incremento estadísticamente significativo en el volumen plasmático medio (1,8 ml/kg) comparado con el placebo.

En estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se reportó edema leve a moderado, en pacientes tratados con Rosiglitazona (ver: Efectos adversos).

Debido a que las tiazolidinodionas pueden causar retención de líquidos, la que puede exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca (particularmente aquellos con insulina) deben ser monitoreados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (ver: Precauciones, uso en pacientes con insuficiencia cardíaca).

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

En estudio preclínicos, las tiazolidinadionas incluyendo Rosiglitazona, provocan la expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por precarga. Dos estudios de ecocardiografía que se están llevando a cabo en pacientes con diabetes tio 2 (un estudio de 52 semanas con Rosiglitazona, 4 mg dos veces al día (n=8) y un estudio de 26 semanas (n=90)), no han mostrado alteración perjudicial en la estructura o función cardíaca. Estos estudios fueron diseñados para detectar un cambio en la masa ventricular izquierda de 10% o más.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.202.069

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

En la experiencia post-comercialización temprana se han reportado efectos adversos potencialmente relacionados a la expansión de volumen (ej: insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar).

Pacientes con antecedentes hepáticos:

En pacientes con antecedentes hepáticos se recomienda el control clínico y de los valores de enzimas hepáticas (ALT).

Si las mismas estuvieran aumentadas en más de 2,5 veces sobre el límite superior normal, se sugiere controlar estos valores y no comenzar el tratamiento con Rosiglitazona.

Si algún paciente en tratamiento presenta síntomas que sugieren disfunción hepática: nauseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/o orina oscura sin causa aparente, se deben controlar las 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.

Interacciones con otros medicamentos:

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 de P450 importantes a concentraciones clínicamente relevantes. Los datos in vitro demuestran que Rosiglitazona se metaboliza predominantemente mediante el CYP2C8 y en menor grado, CYP2C9.

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

Glibenclamida:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.303.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Rosiglitazona (2 mg dos veces al día) tomado concomitantemente con glibenclamida (3,75 a 10 mg/día) durane 7 días, no alteró la media de las concentraciones de glucosa plasmática en estado estable durante 24 horas, en pacientes diabéticos estabilizados en tratamiento con glibenclamida.

Metformina:

La administración concurrente de Rosiglitazona (2 mg dos veces al día) y metformina (500 mg dos veces al día) en voluntarios sanos durante 4 días, no tuvo efecto sobre la farmacocinética en el estado estable ni de metformina ni de Rosiglitazona.

Acarbosa:

La coadministración de acarbosa (100 mg tres veces al das) durante 7 días en voluntarios sanos, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una sola dosis oral de Rosiglitazona.

Digoxina:

La dosificación oral repetida de Rosiglitazona (8 mg una vez al día) durante 14 días no alteró la farmacocinética de estado estable de digoxina (0,375 mg una vez al día en voluntarios sanos.

Warfarina:

La dosificación oral repetida con Rosiglitazona no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética en el estado estable 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 maleato de Rosiglitazona.

Ranitidina:

El pretratamiento con ranitidina (150 mg dos veces al día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis simples orales o las dosis intravenosas de Rosiglitazona en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de Rosiglitazona

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.639

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

oral no se ve alterada en condiciones acompañadas por un aumento del pH gastrointestinal.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad:

Carcinogénesis:

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad durante dos años en ratones Charles River CD-1 con dosis de 0,4; 1,5 y 6 mg/kg/día en la dieta (dosis superiores equivalentes a aproximadamente 12 veces al área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). A ratas Sprague-Daweley se les administraron durante 2 años por sonda oral dosis de 0,05; 0,3 y 2 mg/kg/día (dosis superiores equivalentes a aproximadamente 10 a 20 veces el AUC en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada para machos y hembras, respectivamente).

La Rosiglitazona no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones a dosis ≥1,5 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En ratas, hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas) a dosis ≥0,3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces al área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideran debidos a la sobre-estimulación farmacológica 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 rata in vivo /in vitro. Hubo un pequeño aumento (de aproximadamente el doble) en la mutación en el ensayo de linfoma de ratón in vitro en presencia de activación metabólica.

Alteraciones de la fertilidad:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO E. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.303.559

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

La Rosiglitazona no tuvo efectos en el apareamiento o la fertilidad de ratas macho administradas con hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). La Rosiglitazona alteró el ciclo menstrual (2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) en ratas hembra en asociación con menores niveles plasmáticos de progesterona y estradiol (de aproximadamente 20 y 200 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). Estos efectos no fueron observados a 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). En monos, Rosiglitazona (0,6 y 4,6 mg/kg/día, aproximadamente 3 y 15 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente) disminuyó el pico del estradiol sérico de la fase dolicular, con una reducción consecuente en la descarga de hormona luteinizante, y el descenso de los niveles de progesterona en la fase luteínica y amenorreica. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidegénesis ovárica.

Toxicología animal:

Aumentaron los pesos del corazón en ratones (3 mg/kg/día), ratas (5 mg/kg/día) y perros (2 mg/kg/día) con los tratamientos con Rosigllitazona (aproximadamente 5; 22 y 2 veces el AUC humana a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente) La medición morfométrica indicó que había hipertrofia en los tejidos ventriculares cardíacos, lo cual puede deberse a un aumento en el trabajo cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

Embarazo:

No hubo efecto sobre la implantación o en 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 de 3

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 4.203.539

mg/kg en ratas y de 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada, respectivamente). Rosiglitazona provocó patología placentaria en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento de ratas durante la gestación hasta la lactancia redujo el tamaño de las crías, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal con retardo del crecimiento, reversible después de la pubertad. Para efectos sobre la placenta, el embrión /feto y la descendencia, la dosis sin efectos fueron de 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estos niveles sin efecto son de aproximadamente 4 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada.

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 glucosa sanguínea anormales durante el embarazo están asociados a una mayor incidencia de anormalidades congénitas, así como a una mayor morbidez y mortalidad neonatales, la mayoría de los expertos recomiendan que la insulina se utilice durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa sanguínea lo más cercanos posibles a los niveles normales.

Trabajo de parto y parto:

No se conoce el efecto de Rosiglitazona en el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia:

Se detectó material relacionado con el medicamento en leche proveniente de ratas en lactancia.

No se sabe si Rosiglitazona se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana Rosiglitazona Richet® no debe administrarse a mujeres que estén amamantando.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HECTOR R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Efecto 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.

EFECTOS ADVERSOS:

En ensayos clínicos, aproximadamente 4.600 pacientes diabéticos tipo 2 han sido tratados con Rosiglitazona; 3.300 pacientes fueron tratados durante 6 meses o más y 2.000 pacientes fueron tratados durante 12 meses o más.

La incidencia y los tipos de experiencias adversas reportados en los ensayos clínicos de rosiglitazona como monoterapia se muestran en la siguiente tabla:

Efectos adversos (>5% en cualquier tipo de tratamiento) reportados por los pacientes en los ensayos clínicos doble ciego con Rosiglitazona como monoterapia:

	Monoterapia con Rosiglitazona	*Placebo*	*Metformina*	*Sulfonilureas*
N	*2.526*	*601*	*225*	*626*
Término preferido	*%*	*%*	*%*	*%*
Infección en vías respiratorias superiores	*9,9*	*8,7*	*8,9*	*7,3*
Lesión	*7,6*	*4,3*	*7,6*	*6,1*
Cefalea	*5,9*	*5,0*	*8,9*	*5,4*
Dolor dorsal	*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*

Hubo un pequeño número de pacientes tratados con Rosiglitazona que presentaron efectos adversos como anemia y edema. En general, estas experiencias tuvieron una severidad de leve a moderada y usualmente no se requirió la suspensión del tratamiento con Rosiglitazona.

En estudios doble ciego, se comunicó anemia en 1,9% de los pacientes que tomaron Rosiglitazona en comparación con 0,7% en placebo, 0,65 en sulfonilureas y 2,2% en

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

metformina. Se reportó edema en 4,8% de pacientes que tomaron Rosiglitazona en comparación con 1,3% en placebo, 1,0% en sulfonilureas y 2,2% en metformina.

En general, los tipos de efectos adversos comunicados cuando se utilizó Rosiglitzona en combinación con metformina o en combinación con sulfonilureas fueron similares a aquellos durante la monoterapia con Rosiglitazona. Los reportes de anemia (7,1%) fueron superiores en pacientes tratados con una combinación de rosiglitazona y metformina o Rosiglitazona en combinación con sulfonilureas en comparación con la monoterapia con Rosiglitazona.

Los menores niveles pretratamiento de hemoglobina/hematocrito en los pacientes reclutados en las pruebas clínicas en combinación con metformina pueden haber contribuido a las tasas de anemia superiores reportadas en estos estudios (ver: anormalidades de laboratorio, hematológico).

Anormalidades de laboratorio:

Hematológico: Se presentaron disminuciones la media de hemoglobina y el hematocrito relacionados con la dosis en pacientes tratados con Rosiglitazona (disminuciones medias en estudios individuales de hasta 1,0 g/dl de hemoglobhina y de hasta 3,3% de hematocrito). El trascurso del tiempo y la magnitud de las disminuciones fueron similares en pacientes tratados con una combinación de Tosiglitazona y metformina, Roisiglitazona en combinación con sulfonilureas o con Rosiglitazona como monoterapia. Los niveles pretratamiento de hemoglobina y de hematocrito fueron inferiores en los pacientes de los estudios en combinación con metformina y pueden haber contribuido al mayor reporte de los casos de anemia. 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.

LABORATORIOS RICHET S.A.
MARCELO R. MANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.[illegible].539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Lípidos: Se han observado cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con Rosiglitazona (ver: Farmacología cínica, Farmacodinamia y efectos clínicos).

Niveles de transaminasas séricas: En los estudios clínicos en 4.598 pacientes tratados con Rosiglitazona que abarcaron aproximadamente 3.600 pacientes-años de exposición, no hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por la droga o de elevados niveles de ALT. En la experiencia post-comercialización temprana, raramente se han reportado alteraciones en la función hepatocelular, evidenciada primariamente por enzimas hepáticas elevadas. La causalidad no pudo establecerse.

En ensayos controlados, 0,2% de los pacientes tratados con Rosiglitazona mostraron aumentos reversibles del ALT > 3 veces el límite superior de lo normal comparados con 0,2% con placebo y 0,5% con comparadores activos. Se halló hiperbilirrubinemia en 0,3% de los pacientes tratados con Rosiglitazona en comparación con 0,9% de los tratados con placebo y 1% de los pacientes tratados con comparadores activos.

En el programa clínico que incluyó un estudio abierto a largo plazo, la tasa por 100 pacientes-años de exposición de aumento de ALT > 3 veces el límite superior normal de referencia, fue de 0,35 para pacientes tratados con Rosiglitazona, de 0,59 para pacientes tratados con placebo y de 0,78 para pacientes tratados con agentes comparadores activos.

En los ensayos clínicos previos a la aprobación, no se presentaron casos de reacciones por idiosincracia a la droga que condujeran a la insuficiencia hepática (ver: Precauciones, efectos hepáticos).

Información para el paciente:

Se debe informar a los pacientes sobre lo siguiente:

El tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir control alimentario. La restricción clórica, 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 sólo en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2,

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

sino para mantener la eficacia de los medicamentos. Rosiglitazona Richet® puede tomarse con o sin las comidas.

El uso de Rosiglitazona Richet® puede provocar la reanudación de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Por lo tanto deben implementarse medidas anticonceptivas.

SOBREDOSIS:

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones".

Se disponen de datos limitados respecto a sobredosis de Rosiglitazona en humanos. En estudios clínicos con voluntarios, se administró maleato de Rosiglitazona a dosis orales simples de hasta 20 mg y fue bien tolerada. En el caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo adecuado a la condición clínica del paciente.

Modo de conservación: *Mantener en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C. Protegido de la humedad.*

PRESENTACIONES:

Comprimidos de Rosiglitazona Richet 4 mg: *Envases conteniendo 14; 28; 100; 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los 3últimos para Uso Hospitalario*

Comprimidos de Rosiglitazona Richet 8 mg: *Envases conteniendo 14; 28; 100; 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los 3últimos para Uso Hospitalario*

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº 52629
LABORATORIOS RICHET S.A. TERRERO 1251/53-59 – BUENOS AIRES
DIRECTOR TECNICO: Horacio R. Lancellotti – FARMACEUTICO

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 12.303.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

1512

Fecha de última revisión:.../.../...

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

3512

PROYECTO DE ROTULO

ROSIGLITAZONA

ROSIGLITAZONA RICHET® 4mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina ***Venta bajo receta archivada***

Contenido: *14 comprimidos recubiertos*

Cada comprimido recubierto contiene:
ROSIGLITAZONA.....4mg
(como maleato)
Excipientes: (Almidón glicolato de sodio; Kompresor; Estearato de magnesio, Opadry 11HP; FD & C Nº 1)

Posología:
Según criterio médico. Ver prospecto adjunto

Número de Partida: *Fecha de vencimiento:*

Forma de conservación:
Mantener a temperatura inferior a 30º C, protegido de la humedad

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 52629
LABORATORIOS RICHET S.A.
TERRERO 1251/53/59 – BUENOS AIRES
DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO

Los rótulos para 28 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en el número de unidades por envase.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.503.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Los rótulos para 500 Y 1000 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en el número de unidades por envase.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

1512

PROYECTO DE ROTULO

ROSIGLITAZONA
ROSIGLITAZONA RICHET® 4mg

Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina ***Venta bajo receta archivada***

Contenido: *100 comprimidos recubiertos*

Cada comprimido recubierto contiene:
ROSIGLITAZONA.....4mg
(como maleato)
Excipientes: (Almidón glicolato de sodio; Kompresor; Estearato de magnesio, Opadry 11HP; FD & C Nº 1)

Posología:
Según criterio médico. Ver prospecto adjunto

Número de Partida: *Fecha de vencimiento:*

Forma de conservación:
Mantener a temperatura inferior a 30° C, protegido de la humedad

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 52629
LABORATORIOS RICHET S.A.
TERRERO 1251/53/59 – BUENOS AIRES
DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.293.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

PROYECTO DE ROTULO

ROSIGLITAZONA
ROSIGLITAZONA RICHET® 8mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina ***Venta bajo receta archivada***

Contenido: *14 comprimidos recubiertos*

Cada comprimido recubierto contiene:
ROSIGLITAZONA.....8mg
(como maleato)
Excipientes: (Almidón glicolato de sodio; Kompresor; Estearato de magnesio, Opadry 11HP; FD & C Nº 1)

Posología:
Según criterio médico. Ver prospecto adjunto

Número de Partida: *Fecha de vencimiento:*

Forma de conservación:
Mantener a temperatura inferior a 30º C, protegido de la humedad

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 52629
LABORATORIOS RICHET S.A.
TERRERO 1251/53/59 – BUENOS AIRES
DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO

Los rótulos para 28 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en el número de unidades por envase.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

PROYECTO DE ROTULO

ROSIGLITAZONA

ROSIGLITAZONA RICHET® 8mg

Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina ***Venta bajo receta archivada***

Contenido: *100 comprimidos recubiertos*

Cada comprimido recubierto contiene:
ROSIGLITAZONA……8mg
(como maleato)
Excipientes: (Almidón glicolato de sodio; Kompresor; Estearato de magnesio, Opadry 11HP; FD & C Nº 1)

Posología:
Según criterio médico. Ver prospecto adjunto

Número de Partida: *Fecha de vencimiento:*

Forma de conservación:
Mantener a temperatura inferior a 30° C, protegido de la humedad

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 52629
LABORATORIOS RICHET S.A.
TERRERO 1251/53/59 – BUENOS AIRES
DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
L.N.M. 203.539

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires - Argentina

Los rótulos para 500 Y 1000 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en el número de unidades por envase.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539