



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **4581**

BUENOS AIRES, 04 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005781-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LC 2224 / ROSIGLITAZONA MALEATO, Forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 2mg: Rosiglitazona Maleato 2,649mg (equivalente a Rosiglitazona 2mg) – Comprimidos 4mg: Rosiglitazona Maleato 5,299mg (equivalente a Rosiglitazona 4mg) – Comprimidos 8mg: Rosiglitazona Maleato 10,598mg (equivalente a Rosiglitazona 8mg); aprobada por Certificado N° 49.400.

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

51



DISPOSICIÓN N° 4581

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 131 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 LC 2224 / ROSIGLITAZONA MALEATO, aprobada por Certificado N° 49.400 y Disposición N° 145/01, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 86 a 112.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 145/01 los prospectos autorizados por las fojas 86 a 94, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



DISPOSICIÓN N° 4581

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.400 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005781-11-4

DISPOSICION N° 4581

js

W. Orsinger
DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....4.5.8.1..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.400 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LC 2224 / ROSIGLITAZONA MALEATO,
Forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 2mg: Rosiglitazona Maleato 2,649mg (equivalente a Rosiglitazona 2mg) – Comprimidos 4mg: Rosiglitazona Maleato 5,299mg (equivalente a Rosiglitazona 4mg – Comprimidos 8mg: Rosiglitazona Maleato 10,598mg (equivalente a Rosiglitazona 8mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 145/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003121-00-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 145/01.-	Prospectos de fs. 86 a 112, corresponde desglosar de fs. 86 a 94.-



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

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

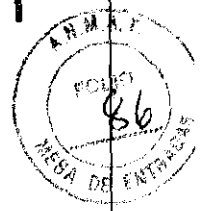
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 49.400 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....^{04 JUL 2011}.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005781-11-4

DISPOSICIÓN N° **4581**

js

Dr. OTTO A. OPSINGER
SUB-INTERVENOR
A.N.M.A.T.



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO
PROYECTO DE PROSPECTO
LC 2224

Comprimidos x 2 mg: ROSIGLITAZONA MALEATO 2,649 mg (equivalente a Rosiglitazona 2 mg)

Comprimidos x 4 mg: ROSIGLITAZONA MALEATO 5,299 mg (equivalente a Rosiglitazona 4 mg)

Comprimidos x 8 mg: ROSIGLITAZONA MALEATO 10,598 mg (equivalente a Rosiglitazona 8 mg)

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula:

Comprimidos recubiertos x 2 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona maleato 2,649 mg
 (equivalente a Rosiglitazona 2 mg)

Excipientes:

- Celulosa microcristalina 22,500 mg
- Lactosa 117,351 mg
- Estearato de magnesio 3,000 mg
- Talco 5,300 mg
- Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,000 mg
- Polietilenglicol 6000 0,800 mg
- Bióxido de titanio 2,000 mg
- Propilenglicol 0,200 mg
- Oxido de hierro rojo 0,040 mg

Comprimidos recubiertos x 4 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona 5,299 mg

rab

(equivalente a Rosiglitazona 4 mg)

Excipientes:

Celulosa microcristalina	22,500 mg
Lactosa	114,701 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Talco	5,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	4,000 mg
Polietilenglicol 6000	0,800 mg
Bióxido de titanio	2,000 mg
Propilenglicol	0,200 mg
Oxido de hierro rojo	0,100 mg
Oxido de hierro amarillo	0,050 mg

Comprimidos recubiertos x 8 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona maleato	10,598 mg
-----------------------------	-----------

(equivalente a Rosiglitazona 8 mg)

Excipientes:

Celulosa microcristalina	45,000 mg
Lactosa	229,402 mg
Estearato de magnesio	6,000 mg
Talco	9,370 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	8,000 mg
Polietilenglicol 6000	1,600 mg
Bióxido de titanio	4,000 mg
Propilenglicol	0,400 mg
Oxido de hierro rojo	0,600 mg
Oxido de hierro amarillo	0,030 mg

Advertencia: Insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia miocárdica

La tiazolidindionas, incluyendo rosiglitazona , pueden causar o exa-

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
REG. PROF. 11.037



cerbar insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia de miocardio en algunos pacientes (ver precauciones y advertencias). Después de iniciar un tratamiento con rosiglitazona, o después de aumentar la dosis, se debe observar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y/o edema). Si se desarrollaran estos signos y síntomas, la insuficiencia cardíaca debe ser tratada de acuerdo a los criterios habituales; además, debe ser considerada la discontinuación o disminución de la dosis de rosiglitazona.

- Rosiglitazona no está recomendada en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Está contraindicado el inicio de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida clase III o IV de la NYHA (ver contraindicaciones y precauciones y advertencias).

- En un meta-análisis de 42 estudios clínicos (duración media de 6 meses; pacientes totales 14.237), la mayoría que comparan rosiglitazona con placebo evidenciaron que rosiglitazona está asociada con un incremento del riesgo de eventos isquémicos miocárdicos tales como angina o infarto de miocardio. Otros 3 estudios (duración media de 41 meses; pacientes totales 14.067) que comparan estudios de rosiglitazona con otros agentes antidiabéticos orales o placebo, no han confirmado o excluido este riesgo. En su conjunto los datos disponibles de riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes.

Acción Terapéutica: Agente hipoglucemiante oral.

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.

Acción Farmacológica: Rosiglitazona es un agente antidiabético miembro de la clase tiazolidinediona que mejora el control de la glucemia a través del aumento de la sensibilidad a la insulina. Rosiglitazona es un agonista potente y selectivo del receptor gamma activador la proliferación de peroxisomas (PPAR γ). En los seres humanos, los receptores PPAR se encuentran en tejidos blanco claves para la acción

de la insulina como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR regula la transcripción de los genes sensibles a la insulina involucrados en el control de la producción, transporte y utilización de glucosa. Además los genes que responden a los PPAR también participan en la regulación del metabolito de los ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es un hallazgo común que caracteriza a la patogénesis de la diabetes tipo 2. La actividad antidiabética de Rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales de diabetes tipo 2 en los cuales la hiperglucemia y/o la baja tolerancia a la glucosa es una consecuencia de resistencia a la insulina en los tejidos blanco. Rosiglitazona disminuye las concentraciones de glucosa sanguínea y reduce la hiperinsulinemia en ratones obesos ob/ob, en ratones diabéticos db/db y en ratas Zucker fa/fa. Rosiglitazona previene también el desarrollo de diabetes en los modelos animales antes señalados. La actividad antidiabética en estos modelos está mediada por un aumento de la sensibilidad del hígado, músculo y tejido adiposo a la insulina. La expresión del transportador de glucosa regulado por insulina (GLUT-4) se encuentra incrementada en el tejido adiposo. Rosiglitazona no indujo hipoglucemia en modelos animales de diabetes tipo 2 y/o con trastorno de tolerancia a la glucosa.

Efectos clínicos y farmacodinámicos: En estudios clínicos, el tratamiento con Rosiglitazona produjo una mejoría en el control de la glucemia, reflejada en las concentraciones de glucosa plasmática de ayuno y hemoglobina glicosilada (HbA1c) con reducciones en los niveles de insulina y de péptido-C. Los niveles de glucosa e insulina postprandiales también se redujeron.

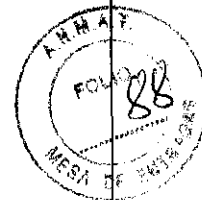
Estos efectos son consistentes con el mecanismo de acción de Rosiglitazona como sensibilizador a la acción de la insulina. La mejoría en el control de la glucemia fue prolongada manteniéndose el efecto durante 52 semanas. La máxima dosis diaria recomendada es de 8 mg no hallándose beneficios adicionales con dosis de 12 mg.

La adición de Rosiglitazona al tratamiento con metformina produjo reducciones significativas de la hiperglucemia cuando se comparó con tratamientos de monoterapia con cualquiera de las dos drogas. Estos resultados sugieren un efecto sinérgico de Rosiglitazona y metformina en combinación sobre el control de la glucemia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO

México, D.F. - 1997



La reducción de la hiperglucemia se asoció a aumento de peso. En los estudios se observaron aumentos de 1,2 kg (con la dosis de 4 mg/día) y de 3,5 kg (con la dosis de 8 mg/día) cuando se administró como monoterapia y 0,7 kg (con 4 mg/día) y 2,3 kg (con 8 mg/día) cuando se administró combinada con metformina.

La Rosiglitazona como monoterapia se asoció a aumento del colesterol total, LDL y HDL y con descensos de los ácidos grasos libres. Los aumentos en los niveles de LDL se produjeron durante los primeros dos meses de tratamiento y luego permanecieron elevados durante la duración de los estudios. En contraste el nivel de HDL continuó aumentado con el tiempo. Como resultado el índice LDL/HDL aumentó durante los dos primeros meses para luego descender con el tiempo. El patrón de cambio de LDL y HDL observados con monoterapia con Rosiglitazona fueron similares a los patrones de cambio en el tratamiento combinado con metformina.

Los cambios en los triglicéridos con Rosiglitazona fueron variables y en general no fueron estadísticamente diferentes a placebo o a glibenclamida.

Farmacocinética: La concentración plasmática máxima C_{max} y el área bajo la curva (AUC) aumenta en forma proporcional a la dosis en el rango terapéutico. La vida media de eliminación de 3 a 4 horas es independiente de la dosis.

La biodisponibilidad de la Rosiglitazona es 99%. Las concentraciones pico en el plasma se observan 1 hora después de la administración de la dosis. Los alimentos no producen cambios en el área bajo la curva, pero disminuye en un 28% la C_{max} y un retardo de 1,75 hs el T_{max} . Estos cambios parecen no tener importancia clínica y por lo tanto Rosiglitazona puede administrarse con o sin alimentos.

El volumen de distribución oral medio es de aproximadamente 17,6 l y la ligadura plasmática, especialmente a la albúmina es de aproximadamente 99,8%.

Rosiglitazona se metaboliza intensamente y no se detecta droga sin cambios en la orina. La principal vía de metabolismo es a través de N-demetilación e hidroxilación, seguido por conjugación con sulfato y glucurónido. Todos los metabolitos circulantes poseen menor actividad que la droga madre y por lo tanto no se cree que contribuyan a la actividad sensibilizante a la insulina de la droga.

Datos obtenidos in vitro demuestran que Rosiglitazona se metaboliza en forma predominante a través del citocromo P450 y su enzima 2C8 con CIP2C9 que con-

tribuye en forma secundaria.

La administración oral o intravenosa de Rosiglitazona produce un 64% de droga eliminada por la orina y un 23% a través de la materia fecal. La vida media plasmática del material unido a carbono 14 es de 103 a 158 hs.

Farmacocinética en pacientes diabéticos tipo 2: Los estudios llevados a cabo en pacientes diabéticos de tipo 2 demostraron que la farmacocinética de Rosiglitazona no está influenciada por la edad, raza, tabaquismo o consumo de alcohol. Tanto la depuración oral como el volumen de distribución en estado estable se presentaron aumentados a medida que incrementa el peso corporal. Además, la depuración oral de Rosiglitazona demostró estar influenciada por el peso corporal y el sexo, siendo menor en un 15% en pacientes femeninos.

Poblaciones especiales:

Edad: La edad no afecta en forma significativa la farmacocinética de Rosiglitazona. La depuración de rosiglitazona por vía oral en mujeres fue un 6% menor al compararse con hombres del mismo peso corporal.

Como monoterapia y en combinación con metformina, Rosiglitazona mejoró el control de la glucemia tanto en hombres como en mujeres. En estudios en que se empleó esta droga combinada con metformina la eficacia demostrada no registró variaciones que dependan del sexo en el control de la respuesta glucémica.

En estudios en los que Rosiglitazona fue empleada como monoterapia se observó una mayor respuesta terapéutica en mujeres; sin embargo, en pacientes obesos las diferencias que dependen del sexo fueron menos evidentes. Para un índice de masa corporal (IMC) dado, las mujeres poseen más grasa que los varones. Si tenemos en cuenta que los receptores PPAR se expresan en tejido adiposo, esto puede explicar, al menos en parte la diferencia observada en la respuesta entre hombres y mujeres. Dado que la terapéutica debe ser individualizada, no son necesarios ajustes en la dosis basados solamente en el sexo.

Insuficiencia hepática: La depuración por vía oral de Rosiglitazona libre fue significativamente menor en pacientes con enfermedad hepática a severa (Child-Pugh clase b/c) al compararse con sujetos sanos. Como consecuencia la Cmax y el área bajo la curva de la droga libre aumentaron al doble y al triple respectivamente.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



El tiempo medio de eliminación fue 2 hs mayor en los pacientes con enfermedad hepática al compararse con individuos sanos.

El tratamiento con Rosiglitazona no debe iniciarse en los pacientes que exhiban evidencia clínica de enfermedad hepática activa o aumentos en los niveles de las transaminasas séricas ($ALT > 2,5$ por encima del límite superior normal).

Insuficiencia renal: No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal leve a severa o en pacientes en hemodiálisis si se compara con sujetos con función renal normal. No se requieren, por lo tanto, ajustes en la dosis en estos casos. Dado que la metformina está contraindicada en estos pacientes la administración simultánea de metformina y rosiglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

Raza: La raza no tiene influencia en la farmacocinética de Rosiglitazona.

Posología y Modo de administración: El manejo del tratamiento hipoglucemiante debe individualizarse.

Monoterapia: La dosis inicial de LC 2224 es de 4 mg administrada como dosis única o en dosis divididas 2 veces por día. Para los pacientes con una respuesta inadecuada determinada a través de glucemia plasmática de ayuno después de 12 semanas de tratamiento, la dosis debe aumentarse a 8 mg en única toma o divididas en dos tomas diarias. En los estudios clínicos el régimen compuesto por dos tomas diarias de 4 mg demostró las mayores reducciones de la glucemia plasmática en ayuno y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Tratamiento combinado con metformina: La dosis inicial de LC 2224 combinado con metformina es 4 mg en una toma o dividida en dos dosis diarias. La dosis de LC puede aumentarse a 8 mg/día después de 12 semanas de tratamiento si la reducción de la glucemia plasmática en ayuna es insuficiente. LC 2224 puede administrarse en una única dosis matinal en dosis divididas administradas por la mañana y por la tarde.

LC 2224 puede administrarse junto o separado de los alimentos.

No se requieren ajustes de la dosis en los ancianos.

No se requieren ajustes en la dosis cuando LC 2224 se usa como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la metformina está contraindicada en

estos pacientes, el tratamiento combinado de LC 2224 y metformina en pacientes con insuficiencia renal también se encuentra contraindicado.

El tratamiento con LC 2224 no debe iniciarse si el paciente presenta signos clínicos de enfermedad hepática activa o aumento en los niveles de las transaminasas séricas ($ALT > 2,5$ del límite superior normal al comenzar el tratamiento). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con LC 2224 y luego en forma periódica en el curso del tratamiento.

No existen datos que avalen el uso de LC 2224 en pacientes menores de 18 años y el uso en pacientes pediátricos se desaconseja.

Contraindicaciones: LC 2224 está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o severa (clasificación NYHA clase III ó IV). Hipersensibilidad conocida a Rosiglitazona o a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones:

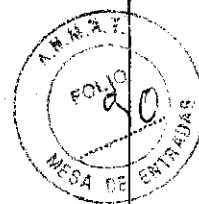
- *Generales:* Debido a su mecanismo de acción, LC 2224 solamente es activo en presencia de insulina. Por lo tanto, este producto no debe emplearse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- *Ovulación:* Rosiglitazona, al igual que otros agentes de su clase puede provocar la reaparición de ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Como consecuencia de la mejoría en la sensibilidad a la insulina, estas pacientes presentan aumento en el riesgo de embarazo sino reciben un adecuado tratamiento anticonceptivo.

Aunque se ha observado desequilibrios hormonales en estudios preclínicos su significado en la práctica cotidiana se desconoce. Si se producen alteraciones menstruales deben reevaluarse los beneficios de continuar el tratamiento con LC 2224.

- *Hematológicos:* En diversos estudios clínicos se ha observado disminución de la hemoglobina y el hematocrito (descenso medio en estudios individuales menor o igual 1 g/dl y menor o igual 3,3%, respectivamente) en pacientes medicados con Rosiglitazona sola o com-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



binada con metformina.

Los cambios se produjeron durante las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento y posteriormente permanecieron constantes. El recuento de leucocitos también disminuyó ligeramente en pacientes medicados con Rosiglitazona. Los cambios observados pueden estar relacionados con aumentos del volumen plasmático inducidos por el tratamiento con Rosiglitazona y no han sido asociados con efectos hematológicos significativos.

- *Edema*: LC 2224 debe usarse con precaución en pacientes con edema. En estudios clínicos con voluntarios sanos que recibieron 8 mg de Rosiglitazona una vez por día durante 8 semanas, se produjeron aumentos estadísticamente significativos en el volumen plasmático medio (1,8 ml/kg) comparado con placebo.

En estudios clínicos controlados los pacientes con diabetes tipo 2 se informó sobre la aparición de edema leve a moderado en los tratados con Rosiglitazona.

- *Insuficiencia cardíaca* e isquemia miocárdica: las tiazolidinedionas, incluyendo la rosiglitazona, causan o exacerban insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes. Tras iniciar el tratamiento o tras aumentar la dosis los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente buscando signos y síntomas de falla cardíaca (aumento de peso rápido y exagerado, disnea y/o edemas). Si estos signos y síntomas aparecen, la falla cardíaca debe ser tratada según el uso corriente. La suspensión o reducción de la dosis de rosiglitazona debe ser considerada en estos casos.

No se recomienda el uso de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Se contraindica la iniciación del tratamiento con rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III ó IV) establecida.

Un metaanálisis de 42 estudios clínicos (duración media 6 meses; 14.237 pacientes totales), la mayoría de los cuales compararon rosiglitazona con placebo, demostró que la droga se asocia con un riesgo aumentado de

eventos isquémicos miocárdicos tales como angina o infarto de miocardio. Otros 3 estudios (duración media 41 meses; 14.067 pacientes totales), comparando rosiglitazona con otros antidiabéticos orales aprobados o placebo, no han confirmado ni excluido este riesgo. Globalmente, los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes.

- *Efectos hepáticos:* La troglitazona, droga de la misma clase terapéutica que Rosiglitazona, fue asociada a la producción de hepatotoxicidad idiosincrática, y en raros casos insuficiencia hepática, trasplante hepático y muertes que han sido informados durante su etapa de comercialización. En estudios preclínicos en pacientes con diabetes tipo 2, troglitazona se asoció con mayor frecuencia a elevaciones clínicamente significativas de las enzimas hepáticas (ALT > 3 veces el límite superior de lo normal) cuando se comparó con placebo y se detectaron raros casos de ictericia reversible.

En estudios clínicos con 4.598 pacientes tratados con Rosiglitazona no se registró evidencia de hepatotoxicidad inducida por droga o elevación de los niveles de transaminasas.

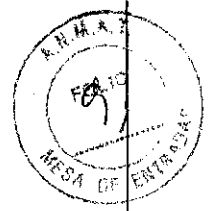
En estudios controlados, 0,2% de los pacientes tratados con Rosiglitazona tuvieron elevaciones de ALT > 3 veces el límite superior de lo normal comparado con 0,2% para el placebo. Las elevaciones de la ALT en pacientes tratados con Rosiglitazona fueron reversibles y no se demostró una clara asociación causal con el tratamiento.

Aunque los datos clínicos no demostraron evidencia de hepatotoxicidad o elevaciones de las transaminasas inducidas por Rosiglitazona, esta droga estructuralmente es muy similar a troglitazona, la cual ha sido asociada con hepatotoxicidad idiosincrática y raros casos de insuficiencia hepática, trasplante hepático y muerte. Por lo tanto, se recomienda un periódico monitoreo de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con Rosiglitazona, hasta que se obtengan mayor cantidad de datos en los estudios de post comercialización.

El tratamiento con LC 2224 no debe iniciarse en pacientes con aumentos

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. II. 2007



basales de las transaminasas $ALT > 2,5$ del límite superior normal. En los pacientes con hepatograma normal que hayan comenzado el tratamiento con LC 2224 se recomienda un monitoreo de las enzimas hepáticas cada 2 meses durante los primeros 12 meses y posteriormente en forma periódica. Los pacientes que presenten elevaciones leves de las enzimas hepáticas en forma basal o durante el tratamiento con LC 2224 deben ser evaluados para determinar la causa de estas alteraciones. El comienzo o la continuación del tratamiento con LC 2224 en pacientes con elevaciones leves de las enzimas hepáticas debe realizarse con precaución y deben someterse a un estrecho seguimiento clínico que incluye un monitoreo más frecuente del nivel de las transaminasas para detectar normalización o aumentos en dichos niveles. Si en cualquier momento los niveles de ALT aumentan a valores superiores a tres veces el límite normal en pacientes tratados con LC 2224, las enzimas hepáticas deben medirse nuevamente tan rápido como sea posible. Si los niveles persisten elevados el tratamiento con LC 2224 debe suspenderse. No existen datos que avalen la seguridad de Rosiglitazona en pacientes con alteraciones hepáticas, insuficiencia hepática o ictericia desarrollada durante el tratamiento con troglitazona. Rosiglitazona no debe usarse en pacientes que hayan desarrollado ictericia mientras se encontraban bajo tratamiento con troglitazona. Para pacientes con función hepática normal bajo tratamiento con Rosiglitazona se recomienda una semana sin tratamiento si se desea comenzar la administración de Rosiglitazona. Cualquier paciente que desarrolle síntomas sugestivos de insuficiencia hepática como náusea, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y coluria debe solicitarse de inmediato un hepatograma. La decisión de continuar el tratamiento depende del juicio clínico y de la evaluación de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, el tratamiento debe suspenderse.

Advertencias

Insuficiencia cardíaca: rosiglitazona como otras tiazolidindionas, sola o en combinación con otros agentes antidiabéticos pueden causar retención de líquidos lo

que puede exacerbar o conducir a insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Si estos signos y síntomas se desarrollaran, la insuficiencia cardíaca deberá ser tratada de acuerdo a los criterios habituales. Debe considerarse además la discontinuación o la disminución de la dosis de rosiglitazona.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clase I o II NYHA, tratados con rosiglitazona, tienen un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. Se efectuó un estudio ecocardiográfico de 52 semanas, doble ciego controlado con placebo, sobre 224 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e ICC clase I o II NYHA (fracción de eyección $\leq 45\%$). Un comité independiente condujo una evaluación ciega de los eventos relacionados con la retención de fluidos (incluyendo ICC) y hospitalizaciones cardiovasculares de acuerdo a criterios predefinidos (adjudicación). Independiente de la adjudicación otros eventos adversos cardiovasculares fueron reportados por los investigadores. Si bien no se observó diferencia en el tratamiento respecto a cambios en la fracción de eyección inicial, se observaron más efectos adversos cardiovasculares en los tratados con rosiglitazona comparados con placebo.

Está contraindicado el inicio de rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida clase III o IV NYHA. Rosiglitazona no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

Los pacientes que experimentan síndromes coronarios agudos no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados. Dado el potencial de desarrollo de insuficiencia cardíaca en los pacientes con un episodio coronario agudo, la iniciación con rosiglitazona no se recomienda e incluso debe ser considerada la discontinuación durante esta fase aguda. Los pacientes con estado cardíaco clase III o IV NYHA (con o sin ICC) no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados. Rosiglitazona no se recomienda en este tipo de pacientes.

Isquemia de miocardio: estos estudios han sido conducidos para evaluar la eficacia en el descenso de glucosa en la diabetes tipo 2 y prospectivamente se planeó la adjudicación de eventos cardiovasculares. Algunos ensayos fueron controlados con placebo y otros con drogas antidiabéticas orales. Los estudios controlados con placebo incluyeron ensayos de monoterapia y ensayos add-on (rosiglitazona o

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.032



placebo sumados a sulfonilureas, metformina o insulina). Los estudios con control activo incluyeron ensayos de monoterapia y ensayos add-on (rosiglitazona más sulfonilurea o rosiglitazona más metformina vs sulfonilurea más metformina). Se incluyeron un total de 14.237 pacientes , con 4.143 pacientes-año de exposición a rosiglitazona y 2.675 pacientes-año de exposición al comparador. Los eventos isquémicos miocárdicos evaluados incluyeron angina de pecho, angina inestable, angina de pecho agravada, paro cardíaco, dolor de pecho, oclusión coronaria, disnea, infarto de miocardio, trombosis coronaria, isquemia miocárdica y enfermedad coronaria. En este análisis se observó un riesgo aumentado de isquemia de miocardio con rosiglitazona vs. los comparadores (2% rosiglitazona vs. 1,5% comparadores). En los pacientes tratados con rosiglitazona se observó un aumento del riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en los estudios controlados con placebo pero no en los estudios controlados con activos.

Se observó un mayor incremento del riesgo de isquemia miocárdica en los estudios donde rosiglitazona se agregó a la insulina (2,8% para rosiglitazona más insulina vs. 1,4% para placebo más insulina). Este riesgo aumentado refleja una diferencia de 3 eventos por 100 pacientes-año entre los grupos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Rosiglitazona no fue carcinogénica en estudios realizados con ratones. Se registró un aumento de la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones que recibían dosis mayores a 1,5 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la dosis recomendada para humanos). En las ratas se apreció un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas) a dosis mayores de 0,3 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la máxima dosis recomendada para humanos). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideraron secundarios a la sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

La Rosiglitazona no fue mutagénica en la mayoría de los estudios in vitro. Solo se registró un pequeño incremento en las mutaciones in vitro en células de linfoma de ratón.

La Rosiglitazona usada en dosis varias veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos produjo alteraciones de la fertilidad y del ciclo menstrual

en estudios animales en ratas y monos hembra. Se sugirió que estos efectos son secundarios a una inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Embarazo: No existen trabajos controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto LC 2224 no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

La información disponible sugiere con firmeza que los niveles alterados de glucemia durante el embarazo se asocian a una mayor incidencia de anomalías congénitas así también como aumentos de la morbilidad neonatal, por lo que los expertos recomiendan el uso de insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucemia dentro de los parámetros de la normalidad.

Lactancia: Se desconoce si Rosiglitazona se excreta en leche humana. Debido a que muchas drogas se eliminan a través de la leche humana, LC 2224 no debe administrarse a mujeres que amamenten.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de Rosiglitazona en niños no ha sido establecido.

Interacciones medicamentosas: Estudios metabólicos sobre la droga in vitro sugieren que Rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas del citocromo P450 a concentraciones clínicas. La droga es metabolizada por CYP2C8 y en segundo lugar por el 2C9. Rosiglitazona (4 mg dos veces por día) no demostró efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), los cuales predominantemente son metabolizados por CYP3A4.

Glibenclamida: Rosiglitazona (2 mg dos veces por día) administrada junto a glibenclamida (3,75 a 10 mg por día) por 7 días no produjo alteraciones de la glucosa plasmática media de 24 hs en pacientes diabéticos controlados con este hipoglucemiante.

Metformina: la administración simultánea de Rosiglitazona (2 mg dos veces por día) y metformina (500 mg dos veces por día) en voluntarios sanos durante 4 días no produjo efectos sobre la farmacocinética de la metformina ni de Rosiglitazona.

Acarbosa: la administración simultánea de acarbosa (100 mg tres veces por día) durante 7 días en voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una dosis única de Rosiglitazona.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



Digoxina: dosis orales repetidas de Rosiglitazona (8 mg una vez al día) durante 14 días no alteró la farmacocinética de la digoxina (0,375 mg una vez al día) en voluntarios sanos.

Warfarina: dosis repetidas de Rosiglitazona no tuvieron efectos relevantes sobre la farmacocinética de la warfarina.

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

Ranitidina: la ranitidina (150 mg dos veces por día durante 4 días) no produce alteraciones de la farmacocinética de Rosiglitazona en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de Rosiglitazona no se altera en aquellas circunstancias en que se producen aumentos del pH gastrointestinal.

Reacciones adversas: Aproximadamente 4.600 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados con Rosiglitazona en estudios clínicos; 3.300 pacientes durante 6 meses o más y 2.000 durante 12 meses ó más, la incidencia y las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos con Rosiglitazona como monoterapia se muestran en la siguiente tabla.

	Rosiglitazona Monoterapia N = 2526	Placebo N = 601	Metformina N = 225	Sulfonilureas* N = 626
Efectos Adversos	%	%	%	%
Infeción respiratoria alta	9,9	8,7	8,9	7,3
Injuria	7,6	4,3	7,6	6,1
Cefalea	5,9	5,0	8,9	5,4
Dolor lumbar	4,0	3,8	4,0	5,0
Hiper glucemia	3,9	5,7	4,4	8,1
Fatiga	3,6	5,0	4,0	1,9
Sinusitis	3,2	4,5	5,3	3,0
Diarrea	2,3	3,3	15,6	3,0
Hipoglucemia	0,6	0,2	1,3	5,9

- * Incluye pacientes medicados con glibenclamida (N=514), gliclazida (N=91) o glipizida (N=21).

Un pequeño número de pacientes tratados con Rosiglitazona presentó anemia y edema. Estos efectos generalmente fueron leves a moderados y habitualmente no requirieron suspender el tratamiento. El porcentaje de pacientes con anemia fue superior cuando se utilizó la combinación de Rosiglitazona y metformina comparado con la monoterapia con Rosiglitazona.

Hematológicos: Se produjeron descensos de la hemoglobina y el hematocrito relacionados a la dosis en pacientes tratados con Rosiglitazona (descenso medio de 1 g/dl para la hemoglobina y 3,3% para el hematocrito). También se produjeron ligeros descensos en el recuento de glóbulos blancos. Los descensos en los parámetros hematológicos pueden estar relacionados al aumento del volumen plasmático observado durante el tratamiento con Rosiglitazona.

Hepáticos: En estudios clínicos que incluyeron a 4.598 pacientes tratados con Rosiglitazona no se registró evidencia de hepatotoxicidad o elevación de las transaminasas.

En estudios controlados, 0,2% de los pacientes tratados con Rosiglitazona tuvieron elevaciones reversibles en ALT > de 3 veces el límite superior de lo normal comparado con 0,2% para placebo y 0,5% para otros hipoglucemiantes que se usaron como control. Se detectó hiperbilirrubinemia en 0,3% de los pacientes tratados con Rosiglitazona comparado con 0,9% para placebo y 1% para otras drogas control.

En los ensayos clínicos realizados antes de la aprobación de la droga no se registraron casos de reacciones idiosincráticas que hayan producido insuficiencia hepática.

Sobredosificación: Existen pocos datos con respecto de sobredosis en seres humanos. En estudios clínicos en voluntarios Rosiglitazona fue administrada en dosis únicas superiores a los 20 mg y fue bien tolerada. En casos de sobredosis se recomienda un tratamiento de soporte adecuado que debe tener en cuenta el estado clínico del paciente.

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

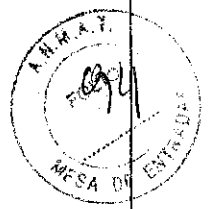
Toxicología:

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 2202E J1.021

4581



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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: Envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: ././..

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 49.400

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037