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

DISPOSICIÓN Nº 2923

BUENOS AIRES, 17 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023955-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GLUDEX / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4 mg - 8 mg, aprobada por Certificado Nº 50.385.

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 59 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 GLUDEX / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4 mg – 8 mg, aprobada por Certificado Nº 50.385 y Disposición Nº 3480/02, propiedad de la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 31.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3480/02 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 11, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.385 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023955-12-9

DISPOSICIÓN Nº

js 2923

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
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.....2923..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.385 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLUDEX / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4 mg – 8 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3480/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000650-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0285/11.-	Prospectos de fs. 2 a 31, corresponde desglosar de fs. 2 a 11.-

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 QUIMICA MONTPELLIER S.A., Titular del Certificado de

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

Autorización Nº 50.385 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....17 MAY 2013.....

Expediente Nº 1-0047-0000-023955-12-9

DISPOSICIÓN Nº 2923

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

2923

A.N.M.A.T. FOLIO 2 MESA DE ENTRADAS

GLUDEX

ROSIGLITAZONA
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

ADVERTENCIA
La administración crónica de **GLUDEX**, se halla asociada a retención hídrica que puede desencadenar insuficiencia cardíaca y a un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular isquémica (ictus e infarto de miocardio) con los consiguientes riesgos de vida. Por lo tanto, el uso de **ROSIGLITAZONA** debe indicarse solo si el beneficio del buen control metabólico de la diabetes supera a los riesgos mencionados, y ésta es la única alternativa disponible para el tratamiento de ese paciente en particular. Tampoco se recomienda el uso concomitante de **GLUDEX** con insulina, excepto casos especiales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Este tratamiento debe ser indicado y controlado en los tiempos apropiados únicamente por un profesional idóneo. Al paciente se le recomienda extrema precaución durante el uso de **GLUDEX** y estar atento ante cualquier manifestación adversa o fuera de lo común que advierta.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

GLUDEX 4
Cada comprimido recubierto contiene:
ROSIGLITAZONA (como ROSIGLITAZONA MALEATO).....4 mg
Excipientes: Croscarmellosa Sódica 3 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg, Polvo de Celulosa 24 mg, Estearato de Magnesio 3 mg, Anhídrido Silícico 1 mg, Lactosa 38,5 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 4,5 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 0,5 mg, Sacarina Sódica 0,01 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,075 mg.

GLUDEX 8
Cada comprimido recubierto contiene:
ROSIGLITAZONA (como ROSIGLITAZONA MALEATO).....8 mg
Excipientes: Croscarmellosa Sódica 6 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 400 mg, Polvo de Celulosa 48 mg, Estearato de Magnesio 6 mg, Anhídrido Silícico 2 mg, Lactosa 77 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 9 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1 mg, Sacarina Sódica 0,02 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,15 mg.

ACCION TERAPEUTICA:
Hipoglucemiante oral para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (A10BG).

INDICACIONES:
Este medicamento está indicado en los pacientes con diabetes tipo 2, quienes no logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con dieta, ejercicio y tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada la pioglitazona o son intolerantes a ella.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN HERNANDEZ OFER
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APOPERADO

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Acción Farmacológica:

La **ROSIGLITAZONA** es un hipoglucemiante oral perteneciente a la familia de las tiazolidinadionas, que mejora el control glucémico optimizando la sensibilidad a la insulina. Es un agonista potente y altamente selectivo del receptor activador de la proliferación peroxisomal gamma (PPARγ de sus siglas en inglés). Los PPARγ se encuentran en los tejidos clave para la acción insulínica (músculo esquelético, hígado y especialmente el tejido adiposo), y su activación restaura la sensibilidad a la insulina, regula la glucemia, y reduce la inflamación local del tejido adiposo.

Farmacocinética:

Tras su administración oral, la **ROSIGLITAZONA** se absorbe rápida y casi totalmente (~ 99%). Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) se alcanzan 1 hora después de la administración. Si bien la ingesta de alimentos puede disminuir el Cmax y retrasar el tiempo a la concentración máxima (Tmax) este hecho no tiene relevancia clínica. El Cmax y el área bajo la curva (AUC) son proporcionales a la dosis en el rango de dosis terapéutico.

La **ROSIGLITAZONA** se une a las proteínas plasmáticas en un 99,8% y su volumen aparente de distribución (Vd) es de 17,61 L (0,26 L/kg). Se metaboliza casi completamente a través de la isoenzima 2C9 del citocromo P450, por N-desmetilación e hidroxilación, sufriendo luego conjugación con sulfato y/o ácido glucurónico. Los metabolitos son muchos menos activos que el principio activo original. La excreción se realiza a través de la orina (64%) y las heces (23%). La vida media de eliminación (t½) es de 3 – 4 horas y resulta independiente de la dosis.

Estudios en pacientes con diabetes tipo 2 demostraron que la edad, la etnia, el tabaquismo y el alcoholismo no alteran significativamente la farmacocinética del compuesto. El peso corporal incrementa el clearance y el Vd, mientras las pacientes mujeres logran una mejor respuesta terapéutica al producto (excepto en obesas). Como el tratamiento es individualizado, estas variables no requieren ajustes en la dosificación del medicamento.

La insuficiencia hepática incide significativamente sobre la farmacocinética (disminuye el clearance total, y aumenta la Cmax, el AUC y la t½). La insuficiencia renal no modifica la farmacocinética de **ROSIGLITAZONA**.

Estudios Clínicos:

Los estudios clínicos demuestran que con una dosis de 8 mg diarios se obtiene un control glucémico duradero con un efecto de por lo menos 52 semanas. Dosis más elevadas (12 mg diarios) no evidencian una eficacia clínica significativamente superior. La dosis dividida en dos tomas en comparación con una toma única, produjo un mejor control metabólico (mayor reducción de la glucosa plasmática en ayunas y de la hemoglobina glicosilada -HbA1c).

La reducción de los niveles glucémicos se acompaña generalmente de un aumento en el peso corporal de los pacientes tratados. Este incremento es menor o no se evidencia si los pacientes reciben concomitantemente metformina.

La **ROSIGLITAZONA** no induce la secreción de insulina, por lo que no se espera que como monoterapia produzca hipoglucemia. En un estudio comparativo con glibenclamida, el 12,1 % de los pacientes tratados con este fármaco manifestaron hipoglucemia, mientras los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** reportaron hipoglucemia sólo en un 0,5 % (2 mg dos veces diarias) y 1,6 % (4 mg dos veces diarias) de los casos.

Los estudios clínicos demostraron también una eficacia superior de las combinaciones de **ROSIGLITAZONA** con metformina o sulfonilureas, en comparación con cualquiera de estos fármacos por separado. Dos ensayos clínicos han demostrado que la asociación de **ROSIGLITAZONA** con insulina optimiza la acción de esta última permitiendo así una reducción de los requerimientos de la hormona; no obstante no se recomienda el uso concomitante (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y ADVERTENCIAS).

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.

R. LF. NARDO RIZZO
Apoderado

ORIGINAL

2923

A.N.M.A.T. FOLIO 4 MESA DE ENTRADAS

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
La posología se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Antes de establecer la dosis, deberán efectuarse controles periódicos de la glucosa sanguínea en ayunas. Su administración puede realizarse con las comidas o independientemente de éstas. Los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal no necesitan un ajuste de la dosis. En estos últimos, no obstante, no deberá administrarse la combinación con metformina ya que este fármaco está contraindicado en tales casos. Como posología media de orientación se aconseja:
A) Monoterapia:
La dosis inicial en adultos es de 4 mg por día en 1 ó 2 tomas diarias.
B) Terapia Combinada con Metformina:
La dosis inicial en adultos es de 4 mg por día en 1 ó 2 tomas diarias. Luego de 12 semanas, la dosis podrá aumentarse a 8 mg por día en 1 ó 2 tomas diarias.
C) Terapia Combinada con Sulfonilureas:
La dosis inicial en adultos es de 4 mg por día en 1 ó 2 tomas diarias. Si bien las terapias combinadas no se han estudiado con dosis superiores a 4 mg diarios, es probable que un aumento de la dosis a 8 mg diarios produzca un efecto beneficioso. Este aumento debería realizarse luego de 8 – 12 semanas previa evaluación de la situación, y en algunos casos con un ajuste (disminución) concomitante en la dosis de la sulfonilurea.
D) Terapia Combinada con Insulina:
En casos excepcionales puede usarse **ROSIGLITAZONA** asociada con insulina, evaluando correctamente la necesidad de la combinación y la función cardíaca (ver ADVERTENCIAS). En estos casos la dosis inicial/usual es de 4 mg administrada como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. Para los pacientes que no responden adecuadamente después de 12 semanas de tratamiento la dosis se puede aumentar a 8 mg administrada como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día. Para los pacientes estabilizados con insulina la dosis de insulina se debe continuar durante el inicio de la terapia con **GLUDEX**. Se recomienda que la dosis de insulina se disminuya en 10 a 25% si el paciente reporta hipoglucemia o si las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas disminuyen a menos de 100 mg/dl. Los ajustes posteriores ya sean de **GLUDEX** o de insulina deben individualizarse en función de la respuesta obtenida y controlando un eventual aumento de peso o de la presión arterial y la aparición de edemas por retención hídrica. La dosis de **GLUDEX**, cuando se administra conjuntamente con insulina, no debe exceder de 8 mg al día ya sea administrada como una sola dosis o en dosis divididas dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula.
Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (Clase III o IV según clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York -NYHA).

ADVERTENCIAS:
La **ROSIGLITAZONA** no debe administrarse en pacientes con diabetes del tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que es activo en presencia de insulina. Los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** en combinación con insulina o agentes hipoglucemiantes orales pueden estar en riesgo de hipoglucemia y puede ser necesaria una reducción en la dosis del agente concomitante.
Las tiazolidindionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca. Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, la expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por la precarga hechos que pueden precipitar o exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva. Muy raramente la retención de líquidos puede presentarse como un aumento rápido y excesivo de peso. Debe vigilarse estrictamente la aparición de signos y

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
FERNANDO FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 5 MESA DE ENTRADAS

síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes que estén en riesgo de presentar esta entidad patológica y particularmente aquellos que estén bajo tratamiento concomitante con insulina. Por ello, 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. de la presión arterial, o de disnea y/o 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 inmediata de la dosis y/o la suspensión de la droga.

Como resultado de estudios de revisión y metaanálisis, le ha sido atribuida a la **ROSIGLITAZONA** (y a diferencia de la pioglitazona) un incremento leve pero significativo del riesgo de ocasionar en los pacientes tratados fenómenos isquémicos tales como ictus o infarto agudo de miocardio con el consiguiente riesgo de vida. A pesar de que dichos estudios no han mostrado que se incremente la mortalidad global ante el uso del fármaco, no se recomienda su uso en cualquier paciente diabético excepto aquellos en los cuales el beneficio del buen control metabólico (única opción frente a otras alternativas) supere al riesgo de estos eventos.

Al igual que otras tiazolidinadionas, la **ROSIGLITAZONA** puede inducir el reinicio de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, existiendo la posibilidad de que queden embarazadas si no se utiliza un medio anticonceptivo adecuado. Aunque en estudios preclínicos se ha observado un desequilibrio hormonal, la significancia clínica de estos hallazgos no es conocida. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con la medicación.

Una revisión de los datos de seguridad del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) indican un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con **ROSIGLITAZONA** en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclamida. El incremento del número de fracturas asociado al tratamiento con **ROSIGLITAZONA** solo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres respecto a placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superior e inferior. Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos antidiabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de los todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas.

El edema de mácula ha sido reportado en algunos pacientes diabéticos que tomaban **ROSIGLITAZONA** u otra tiazolidinadiona. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, que fue diagnosticada durante el examen oftalmológico de rutina. La mayoría de los pacientes tenían edema periférico cuando el edema macular fue diagnosticado. Algunos pacientes tuvieron mejoría del edema macular después de la discontinuación de la tiazolidinadionas. Es importante entonces, que los pacientes diabéticos sean sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos.

PRECAUCIONES:

GLUDEX deberá ser administrado con suma precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos que recibieron **ROSIGLITAZONA** 8 mg/día durante 8 semanas, se observó un incremento significativo del volumen plasmático medio en comparación con placebo. Como otras tiazolidinedionas, **ROSIGLITAZONA** puede ocasionar retención de fluidos y exacerbar o inducir insuficiencia cardíaca congestiva. De la misma formase ha registrado aumento de peso dosis-dependiente en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** sola o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. El mecanismo del aumento de peso es poco claro pero probablemente se relacione en parte con retención de fluido. Por ello, todo paciente tratado con **GLUDEX** debe ser vigilado estrictamente en su peso y en la esfera cardiovascular

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ UTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 6 MESA DE ENTRADAS

ante la aparición eventual de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca y de isquemia (ver ADVERTENCIAS).

Cuando se usa**GLUDEX** se debe explicar a los pacientes y a sus familiares los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento así como las condiciones que predisponen a este desarrollo. Los episodios de hipoglucemia en pacientes tratados pueden presentarse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando un ejercicio extenuante no es compensado por suplementación calórica, o durante el uso concomitante de otros agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas o insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, aquellos con insuficiencia adrenal o hipofisaria o intoxicación alcohólica, son particularmente susceptibles. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada, y en pacientes tratados con fármacos bloqueantes beta adrenérgicos. Si un paciente estabilizado con un esquema antidiabético atraviesa situaciones de estrés como cuadros febriles, traumas, infecciones o intervenciones quirúrgicas puede ocurrir una pérdida temporaria del control de la glucemia. En estas situaciones puede ser necesario suspender **GLUDEX** y administrar transitoriamente insulina. Una vez superado el episodio agudo podrá reinstituirse el tratamiento con **GLUDEX**.

El tratamiento con **ROSIGLITAZONA**, al igual que otras tiazolidinedionas, puede inducir ovulación en mujeres premenopáusicas que ya no tienen ovulación, por ello cuando se usa **GLUDEX** en pacientes premenopáusicas se les debe informar de la eventualidad de quedar embarazadas y eventualmente de usar medidas anticonceptivas si no desean el embarazo. En caso de registrarse disfunciones menstruales no esperadas, deberá evaluarse la continuación del tratamiento con **GLUDEX**.

En pacientes postmenopaúsicas que reciban **GLUDEX** se deberán efectuar controles periódicos de la densidad mineral ósea y eventualmente prevenir o tratar la osteoporosis.

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular en las experiencias post-comercialización con **ROSIGLITAZONA**. Se recomienda, por lo tanto, el control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con **GLUDEX**. Este no debe iniciarse si los niveles basales de las enzimas son elevados (ALT >2,5 veces por encima del límite superior normal) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Tras iniciar el tratamiento con **GLUDEX**, se recomienda el control cada 6 meses durante el primer año y luego anualmente. Si se registran incrementos de los niveles de ALT 3 veces por encima del límite superior normal durante el tratamiento con **GLUDEX**, se deben volver a evaluar estos tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen 3 veces por encima del límite superior normal, el tratamiento debe ser interrumpido. Si se presentaran síntomas de disfunción (náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, fatiga u orina oscura injustificada) deberán controlarse las enzimas hepáticas. Si se observa ictericia, interrumpir el tratamiento.

La seguridad y eficacia de **GLUDEX** en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

El uso de GLUDEX se halla enmarcado bajo un Plan de Minimización de Riesgos. Por consiguiente, todo paciente que reciba GLUDEX deberá efectuar antes y durante el tratamiento controles periódicos de las funciones orgánicas mediante un examen clínico y de laboratorio. Se sugiere lo siguiente:

A nivel cardiovascular: rutina cada 6 meses, interrogatorio, examen físico y ECG; examen anual, ecocardiograma y perfil lipídico.

A nivel óseo principalmente en pacientes mujeres: examen anual, interrogatorio, examen físico y Rx- densitometría de muñeca.

A nivel hepático: examen anual, interrogatorio, examen físico y hepatograma.

Interacciones medicamentosas:

Acarbosa: La coadministración de acarbosa (100 mg tres veces al día) durante 7 días en voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una sola

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 7 MESA DE ENTRADA

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 la digoxina (0,375 mg una vez al día) en voluntarios sanos.

Drogas metabolizadas por el CYP3A4: los estudios realizados *in vitro* sugieren que **ROSIGLITAZONA** no inhibe las principales isoenzimas P450 a las concentraciones usadas clínicamente. Los datos obtenidos *in vitro* han demostrado que **ROSIGLITAZONA** se metaboliza principalmente a través del CYP2C8, y en menor grado a través del CYP2C9. La administración de **ROSIGLITAZONA** (4 mg dos veces por día) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la nifedipina, ni de los contraceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona)

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

Glibenclamida: ROSIGLITAZONA (2 mg dos veces al día) tomada concomitantemente con glibenclamida (3,75 a 10 mg/día) durante 7 días no alteró el valor promedio de las concentraciones plasmáticas de glucosa en 24 horas en pacientes diabéticos estabilizados bajo tratamiento con glibenclamida.

Metformina: La administración concomitante 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 ni de metformina ni de **ROSIGLITAZONA.**

Ranitidina: El pretratamiento con ranitidina (150 mg dos veces al día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis simples ni orales ni intravenosas de **ROSIGLITAZONA** en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de **ROSIGLITAZONA** oral no se ve alterada en condiciones acompañadas por aumento en el pH gastrointestinal.

Warfarina: La dosificación repetida con **ROSIGLITAZONA** no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de estado estable de los enantiómeros de warfarina.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

Hematológicas: se registraron reducciones de la hemoglobina y del hematocrito en forma dosis dependiente en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** (descensos en estudios individuales de hasta 1,0 g/dl de la hemoglobina y de hasta un 3,3% en el hematocrito). El curso temporal y la magnitud de las reducciones fueron similares en pacientes tratados con una combinación de **ROSIGLITAZONA** y otros agentes hipoglucemiantes o **ROSIGLITAZONA** como monoterapia. Los niveles pre-tratamiento de hemoglobina y hematocrito fueron menores en los pacientes que que recibieron la asociación y podrían haber contribuido en la mayor incidencia de anemia exhibido por este grupo. También se reportaron reducciones en el recuento de glóbulos blancos en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA.** Las reducciones en los parámetros hematológicos podrían estar relacionadas con el incremento del volumen plasmático observado durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA.**

Lípidos: han sido reportados cambios en los lípidos séricos después del tratamiento con **ROSIGLITAZONA.**

Niveles de transaminasas séricas: en estudios clínicos realizados en 4.598 pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA,** no se registraron evidencias de hepatotoxicidad inducida ni elevaciones en los niveles de ALT. En estudios controlados, un 0,2% de los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** presentaron elevaciones reversibles de ALT >3 por encima del límite superior normal en comparación con un 0,2% con placebo y 0,5% con fármacos activos comparativos. Se registró hiperbilirrubinemia en un 0,3% de los pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** en comparación con un 0,9% en pacientes tratados con placebo y un 1% en pacientes tratados con fármacos activos comparativos. En los trabajos clínicos pre-aprobación del producto, no se registraron reacciones de idiosincrasia con la droga capaces de determinar insuficiencia hepática. En los estudios post comercialización con **ROSIGLITAZONA** se

QUIMICA MONTPELLIER S.A
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

reportaron elevaciones de las enzimas hepáticas tres o más veces por encima del límite normal y hepatitis.

Toxicología animal:
Se registraron incrementos en el peso del corazón en ratones, en ratas y en perros, todos tratados con **ROSIGLITAZONA** a dosis de 3 mg/kg/día, 5 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, respectivamente (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 atribuible a la expansión del volumen plasmático.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Alteración de la fertilidad:
Carcinogénesis: se llevó a cabo una investigación de carcinogénesis durante dos años en ratones Charles River CD-1 administrando dosis de 0,4, 1,5 y 6 mg/kg/día de **ROSIGLITAZONA** en la dieta (la dosis superior es equivalente a aproximadamente 12 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). La **ROSIGLITAZONA** no resultó carcinogénica en ratones. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en ratones a dosis >1,5 mg/kg/díaLa **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 del tejido adiposo (lipomas) a dosis >0,3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada). Estos cambios proliferativos en ambas especies se consideran debidos a la sobreestimulación farmacológica continua del tejido adiposo.
Mutagénesis: la **ROSIGLITAZONA** no fue mutagénica o clastogénica en ensayos con bacterias in vitro para mutación génica, la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos, la prueba de micronúcleo de ratón in vivo y el ensayo UDS en 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: la **ROSIGLITAZONA** no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad de ratas macho tratadas con dosis de 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 estral (con 2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (con 40 mg/kg/día) en ratas hembra en asociación con menores niveles plasmáticos de progesterona y estradiol. Estos efectos no fueron observados con 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 de estradiol sérico de la fase folicular, con una reducción consecuente en la descarga de hormona luteinizante, y descenso de los niveles de progesterona en la fase luteínica y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Embarazo:
Considerando que el aumento de la glucemia durante el embarazo puede asociarse con mayor incidencia de malformaciones congénitas así como también con mayor morbilidad y mortalidad, la mayoría de los expertos recomiendan el uso de insulina como monoterapia durante el embarazo para mantener la glucemia lo más cerca de los niveles normales que sea posible. **GLUDEX** no debe ser utilizado durante el embarazo salvo que los beneficios esperados justifiquen los riesgos potenciales para el feto. No existen estudios con **GLUDEX** en animales ni en mujeres

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ UTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 9 MESA DE ENTRADAS

embarazadas. Los siguientes datos fueron obtenidos en base a los estudios realizados con **ROSIGLITAZONA** en forma individual.No hubo efecto sobre la implantación ni sobre el embrión durante el tratamiento con **ROSIGLITAZONA** en etapas tempranas del embarazo en ratas, pero el tratamiento durante la gestación media tardía estuvo asociado con muerte fetal y retardo del crecimiento, tanto en ratas como en conejos. No se observó teratogenicidad con dosis de hasta 3 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, de carácter reversible después de la pubertad. Para los efectos sobre la placenta, el embrión/feto y la descendencia, las dosis sin efectos fueron 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estos niveles sin efecto son aproximadamente equivalentes a 4 veces el área bajo la curva en humanos a la máxima dosis diaria humana recomendada.

Lactancia:

Se detectó material relacionado con **ROSIGLITAZONA** en la leche de ratas en período de lactancia. No se sabe si **GLUDEX** se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, **GLUDEX** no debe administrarse a mujeres que estén en período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

A las dosis terapéuticas la **ROSIGLITAZONA** es, en general, bien tolerada. Los efectos adversos observados en los estudios clínicos fueron los siguientes:

Ocasionales: cefalea, dolor dorsal, infección de las vías respiratorias superiores, fatiga, edema.

Raros: hipoglucemia, anemia.

Un pequeño número de pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** presentaron anemia y edema (relacionados con la dosis) e hipercolesterolemia. En general estas reacciones fueron leves a moderadas y normalmente no se requirió la suspensión del tratamiento con **ROSIGLITAZONA**.

En estudios doble ciego se reportó anemia en 1,9% de los pacientes que tomaron **ROSIGLITAZONA** en comparación con 0,7% con placebo, 0,6% con sulfonilureas y 2.2% con metformina. Se reportó edema en 4,8% de pacientes que tomaron **ROSIGLITAZONA** en comparación con 1,3% de los pacientes que tomaron placebo; 1,0% de los pacientes que tomaron sulfonilureas y 2,2% de los pacientes que tomaron metformina. En general las reacciones adversas reportadas cuando se utilizó **ROSIGLITAZONA** en combinación con metformina o con sulfonilureas fueron similares a aquellas que se presentaron durante la monoterapia con **ROSIGLITAZONA**. Los reportes de anemia (7,1%) fueron superiores en los pacientes tratados con una combinación de **ROSIGLITAZONA** y metformina en comparación con la monoterapia con **ROSIGLITAZONA** o con **ROSIGLITAZONA** combinada con sulfonilurea.

En estudios clínicos se ha observado una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se utiliza **ROSIGLITAZONA** en combinación con insulina en comparación con insulina sola. Los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca fueron en promedio de más edad; tuvieron una mayor duración de la diabetes y la mayoría recibieron una dosis mayor a 8 mg/día de **ROSIGLITAZONA**.

Se observó aumento de peso relacionado con **ROSIGLITAZONA** solo y en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. El mecanismo del aumento de peso no es claro pero probablemente implica una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasa.

Raramente se han descripto casos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y edema pulmonar. Se sabe que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca está aumentado sustancialmente en los sujetos diabéticos en comparación con los no diabéticos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ PIZZO
Director Técnico

Montpellier

LABORATORIO MONTPELLIER S.A.
DR. EDUARDO PIZZO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

En general el tipo de eventos adversos reportados cuando se usó **ROSIGLITAZONA** en combinación con insulina fueron muy similares a los observados con la monoterapia con **ROSIGLITAZONA** o durante la terapia combinada con metformina.
La hipoglucemia fue el evento adverso más frecuentemente reportado, aunque en pocos pacientes (4/408 para **ROSIGLITAZONA** más insulina y 1/203 para la insulina sola). Los índices de hipoglucemia confirmados mediante concentraciones de glucosa en sangre capilar < 50 mg/dl fueron de 6% para la insulina sola y 12% (4 mg) y 14% (8 mg) para la insulina en combinación con **ROSIGLITAZONA**.
Las magnitudes de reducción de hemoglobina y hematocrito observadas con **ROSIGLITAZONA** más insulina fueron similares a las observadas con la monoterapia con **ROSIGLITAZONA** o en la terapia de combinación oral. Niveles menores de hemoglobina/hematocrito previos al tratamiento pueden haber contribuido a los reportes de anemia observados durante la terapia con **ROSIGLITAZONA** más insulina.
En estudios doble ciego, con dosis fijas, durante 26 semanas se presentó edema con mayor frecuencia en pacientes tratados con **ROSIGLITAZONA** más insulina asociada (insulina sola, 5,4% vs. **ROSIGLITAZONA** + insulina, 14,7%).
La aparición o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva ocurrió en el 1% de los pacientes tratados solamente con insulina y en el 2% (4mg) y 3% (8mg) de aquellos tratados con **ROSIGLITAZONA** asociada a insulina, respectivamente.

SOBREDOSIFICACION:
Los datos de sobredosis en humanos son limitados. En estudios realizados en voluntarios se administraron dosis orales únicas de **ROSIGLITAZONA** de hasta 20 mg siendo bien toleradas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

Tratamiento: en caso de sobredosificación, deberá instituirse un tratamiento de soporte adecuado de acuerdo con el estado clínico del paciente.

INFORMACION PARA LOS PACIENTES:
Sr. Paciente:
Ud. recibe **GLUDEX** pues su médico considera que se trata de una alternativa válida y certera para el control metabólico de su enfermedad. Debe comprender que por ello es la mejor opción terapéutica que le eligieron pues han fracasado otras. Sepa también que el producto se halla bajo observación de la Agencia Nacional del Medicamento, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT) pues se han reportado efectos adversos serios aunque en pocos pacientes que hacen menos segura esta medicación.

- Son efectos adversos serios identificados del medicamento: Retención hídrica con posibilidad de edemas y agravamiento de insuficiencia cardíaca previa (más aún si se establece una terapia concomitante con Insulina). Hipoglucemia.
- Son efectos adversos no serios identificados del medicamento: Aumento de peso. Dolor de cabeza. Anemia.
- Son efectos adversos potenciales pero que merecen su consideración: Mayor riesgo de padecer fenómenos cardiovasculares isquémicos como infarto o accidente cerebrovascular. Daño hepático. Agravamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con mayor riesgo de fracturas espontáneas de muñeca.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APOderado

ORIGINAL

292

La observación de este medicamento se desarrolla mediante un Plan de Minimización de Riesgos que comprende:

- Su información (y eventualmente la de sus familiares) de los riesgos del tratamiento con **ROSIGLITAZONA** a través del texto que está leyendo.
- La discusión de esta información con su médico tratante.
- La dispensa de este medicamento exclusivamente bajo receta archivada y sin la posibilidad de adquirirlo sin una nueva receta médica.
- El cumplimiento de los exámenes clínicos y de laboratorio periódicos que su médico le indique.
- La comunicación de todo eventual efecto adverso que pueda padecer bajo el tratamiento, sea a su médico, a Química Montpellier SA., o a la ANMAT.

La comunicación de un evento a Química Montpellier SA. puede realizarse por: fax +5411-4127-0139, o a través del correo electrónico: info@montpellier.com.ar las 24 hs.
La comunicación de un evento a la ANMAT puede realizarse por: Hoja Amarilla remitida a Av. de Mayo 869, piso 11° CP AAD1084 Buenos Aires, fax +5411-4340-0866, a través del correo electrónico: snfvg@anmat.gov.ar o por formulario electrónico disponible en la página web: http://www.anmat.gov.ar

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30° C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico:
Germán Fernández Otero. Farmacéutico.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 50.385

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión: ..../.../....

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Dr. LEONARDO RIZZO