



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6020

BUENOS AIRES, 06 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010078-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANDOZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSIGLITAZONA SANDOZ 2 mg / ROSIGLITAZONA; ROSIGLITAZONA SANDOZ 4 mg / ROSIGLITAZONA; ROSIGLITAZONA SANDOZ 8 mg / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo ROSIGLITAZONA 2 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 2 mg; ROSIGLITAZONA 4 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 4 mg; ROSIGLITAZONA 8 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 8 mg, aprobada por Certificado N° 49.767.



# DISPOSICIÓN N° 6020

*"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"*

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

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 50 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 ROSIGLITAZONA SANDOZ 2 mg - ROSIGLITAZONA SANDOZ 4 mg - ROSIGLITAZONA SANDOZ 8 mg /

9



*"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"*

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

ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo ROSIGLITAZONA 2 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 2 mg; ROSIGLITAZONA 4 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 4 mg; ROSIGLITAZONA 8 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 8 mg, aprobada por Certificado N° 49.767 y Disposición N° 4024/01, propiedad de la firma SANDOZ S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 28.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4024/01 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 10, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - 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° 49.767 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - 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



DISPOSICIÓN N° 6020

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

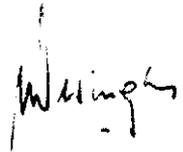
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido,  
archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010078-11-7

DISPOSICIÓN N° 6020

nc

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

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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.....**6020** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.767 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANDOZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ROSIGLITAZONA SANDOZ 2 mg / ROSIGLITAZONA; ROSIGLITAZONA SANDOZ 4 mg / ROSIGLITAZONA, ROSIGLITAZONA SANDOZ 8 mg / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: ROSIGLITAZONA 2 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 2 mg; ROSIGLITAZONA 4 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 4 mg; ROSIGLITAZONA 8 mg para el producto ROSIGLITAZONA SANDOZ 8 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4024/01.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-006052-00-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4024/01.-	Prospectos de fs. 2 a 28, corresponde desglosar de fs. 2 a 10.-

Handwritten marks: a small hook-like mark on the left and a large stylized signature or scribble at the bottom.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

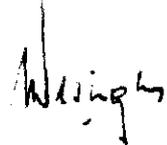
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANDOZ S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.767 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ....8-6-SEP 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-010078-11-7

DISPOSICIÓN Nº **6020**

nc

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

9

## PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO

**ROSIGLITAZONA SANDOZ®**  
**Rosiglitazona 2 mg - 4 mg - 8 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

## Fórmulas

## ROSIGLITAZONA SANDOZ® 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona (equivalente a 2,65 mg como maleato) ..... 2,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, crosscarmelosa sódica (Acdisol), estearato de magnesio, talco, polivimilpirrolidona, Eudragit RD 100, talco micronizado, dióxido de titanio coloidal, polietilenglicol 6000, antiespumante [susp. Acuosa dimetilpolisiloxano], polisorbato 80, rojo punzó 4R [laca alumínica], lactosa, csp..... 154,0 mg

## ROSIGLITAZONA SANDOZ® 4 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona (equivalente a 5,3 mg como maleato) ..... 4,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, crosscarmelosa sódica (Acdisol), estearato de magnesio, talco, polivimilpirrolidona, Eudragit RD 100, talco micronizado, dióxido de titanio coloidal, polietilenglicol 6000, antiespumante [susp. Acuosa dimetilpolisiloxano], polisorbato 80, rojo punzó 4R [laca alumínica], lactosa, csp..... 154,0 mg

## ROSIGLITAZONA SANDOZ® 8 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosiglitazona (equivalente a 10,6 mg como maleato) ..... 8,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, crosscarmelosa sódica (Acdisol), estearato de magnesio, talco, polivimilpirrolidona, Eudragit RD 100, talco micronizado, dióxido de titanio coloidal, polietilenglicol 6000, antiespumante [susp. Acuosa dimetilpolisiloxano], polisorbato 80, rojo punzó 4R [laca alumínica], lactosa, csp..... 154,0 mg

## Acción terapéutica

Hipoglucemiante – antidiabético oral

**SANDOZ S.A.**  
 Farm. Sergio Germán Shiroma  
 Co-Director Técnico  
 Matrícula 15.926

## 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.

## Características farmacológicas

### *Acción farmacológica*

Rosiglitazona maleato es un agente antidiabético oral que actúa básicamente incrementando la sensibilidad a la insulina. Mejora el control de la glucemia al tiempo que reduce los niveles de insulina circulante. Estudios farmacológicos en animales han indicado que rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular y el tejido adiposo, e inhibe la glucogénesis hepática.

Rosiglitazona es un agonista altamente selectivo y potente de los receptores gamma activados por el PPAR (PPAR $\gamma$ ). En los humanos, los receptores PPAR se encuentran en tejidos específicos y para la acción de la insulina, como el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. Los genes al PPAR también participan en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

En modelos animales de diabetes tipo II, rosiglitazona no induce hipoglucemia ni altera la tolerancia a la glucosa.

### *Farmacocinética*

La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de rosiglitazona aumentan en forma proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La vida media de la eliminación es de 3 a 4 horas y es independiente de la dosis.

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona es del 99%. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan aproximadamente 1 hora después de la administración de la dosis ingesta de rosiglitazona junto con alimentos no modifica el área bajo la curva, pero se registra disminución aproximada del 28% en la concentración plasmática máxima y se produce una demora del tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima (1,75 horas). Probablemente estas modificaciones no sean clínicamente relevantes; consecuentemente rosiglitazona puede administrarse con o sin alimentos.

El volumen medio de distribución de rosiglitazona es de aproximadamente 17,6 litros (30%), en base a un análisis farmacocinética en pacientes. La rosiglitazona se una a las proteínas plasmáticas –fundamentalmente albumina – en el orden del 99,8%.

El producto es extensamente metabolizado, por lo cual en la orina no se detecta sustancia inmodificada. Las principales vías de metabolización son la N.desmetilación y la hidroxilación, seguidas de conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Todos los metabolitos circulantes son considerablemente menos potentes que la base y, por lo tanto, no contribuirían a la actividad insulino-sensibilizante de la rosiglitazona.

Los datos in vitro demuestran que la rosiglitazona es metabolizada fundamentalmente por la isoenzima 2C8 del citocromo P450 (CYP 2C8), siendo menor la participación de la isoenzima CYP 2C9.

Luego de la administración oral o endovenosa de rosiglitazona maleato marcada con  $C^{14}$ , se detecta aproximadamente el 64% y el 23% de la dosis en la orina y las heces, respectivamente. La vida media plasmática del material marcado osciló entre las 103 y las 158 horas.

*Edad:* Los resultados de los análisis farmacocinéticos demostraron que la edad no afecta significativamente los parámetros farmacocinéticos de la rosiglitazona.

*Sexo:* Los resultados de los análisis farmacocinéticos demostraron que la eliminación media de rosiglitazona en las mujeres es aproximadamente un 6% menor que en los varones de igual peso corporal. Como monoterapia y en combinación con metformina, rosiglitazona mejora la glucemia tanto en varones como en mujeres. En los estudios de administración combinada con metformina, se comprobó que la eficacia sobre la respuesta glucemia era independiente del sexo. En los estudios de monoterapia, se observó una mayor respuesta terapéutica en las mujeres; no obstante, en pacientes más obesos, las diferencias entre los sexos fueron menos evidentes. Dado que el tratamiento debe ser individualizado en cada paciente, no es necesario ajustar la posología en base al sexo únicamente.

*Insuficiencia hepática:* La eliminación de rosiglitazona no unida fue significativamente menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. La vida media de eliminación fue aproximadamente 2 horas más prolongada en pacientes con insuficiencia hepática. El tratamiento con ROSIGLITAZONA SANDOZ no debe iniciarse si el paciente presenta evidencias clínicas de hepatopatía activa o aumentos en los niveles de las transaminasas (2,5 veces por encima del límite normal).

*Insuficiencia renal:* No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de rosiglitazona en los pacientes con insuficiencia renal leve a severa o pacientes hemodializados respecto a sujetos con función renal normal. En consecuencia, no es necesario ajustar la posología de ROSIGLITAZONA SANDOZ de esta clase de pacientes.

### **Posología y Modo de administración**

El manejo de la terapia antidiabética debe ser individualizado.

#### *Monoterapia*

La dosis inicial habitual de ROSIGLITAZONA SANDOZ es de 4 mg administrados en una sola dosis diaria o fraccionada en dos dosis diarias. En los pacientes que no responden adecuadamente al cabo de 12 semanas de tratamiento – determinado por la reducción de la glucemia en ayunas- la posología puede ser incrementada a 8mg administrados en una sola dosis diaria o fraccionados en dos dosis diarias. En los estudios clínicos, el régimen de 4mg dos veces por día produjo la reducción más importante de glucemia en ayunas y de la HbA<sub>1c</sub>.

### *Terapia combinada con metformina*

La dosis inicial habitual de ROSIGLITAZONA SANDOZ en combinación con metformina es de 4 mg administrados en una sola dosis diaria o fraccionada en dos dosis diarias. La posología puede incrementarse a 8 mg/día luego de 12 semanas si no se ha obtenido una reducción de la glucemia en ayunas. ROSIGLITAZONA SANDOZ puede ser administrado como dosis única a la mañana o fraccionado y administrado a la mañana y a la noche.

ROSIGLITAZONA SANDOZ puede ser ingerido con o sin alimentos.

No son necesarios ajustes posológicos en los pacientes de edad avanzada ni tampoco cuando ROSIGLITAZONA SANDOZ se administra como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la metformina está contraindicada en estos pacientes, la administración concomitante de metformina y ROSIGLITAZONA SANDOZ también esta contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento con ROSIGLITAZONA SANDOZ no debe ser iniciado si el paciente presenta evidencias clínicas de hepatopatía activa o aumento en los niveles séricos de las transaminasas (ALT > 2,5 veces el límite superior de lo normal al comienzo del tratamiento).

Es recomendable controlar las enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con ROSIGLITAZONA SANDOZ y luego efectuar controles periódicos.

No se dispone de datos referidos al uso de rosiglitazona en pacientes menores de 18 años; consecuentemente no se recomienda el uso de ROSIGLITAZONA SANDOZ en pacientes pediátricos.

### **Contraindicaciones**

ROSIGLITAZONA SANDOZ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la rosiglitazona y alguno de los componentes de la formula. Embarazo. Lactancia. Menores de 18 años. Insuficiencia hepática.. Ictericia. Diabetes tipo I y Cetoacidosis diabética.

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

### **Advertencias y Precauciones**

Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidinedionas.

Las tiazolidinedionas pueden desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

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

2) La administración de tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de éstas con otros fármacos) requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis.

En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

**(DISPO 4719/07)**

Debido a su mecanismo de acción, la rosiglitazona es activa sólo en presencia de insulina, razón por la cual el producto no debe ser usado en pacientes con diabetes tipo I o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Al igual que otras tiazolidinadionas, rosiglitazona puede causar la reanudación de la ovulación en mujeres premenopausicas anovulares con resistencia a la insulina. Como consecuencia de una mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes pueden quedar embarazadas si no se emplea un método anticonceptivo adecuado.

En estudios individuales se han observado descensos en los niveles de hemoglobina y del hematocrito  $\leq 1,0$  g/dl y  $\leq 3,3\%$ , respectivamente, con rosiglitazona sola y combinada con metformina. También el recuento de glóbulos blancos bajo ligeramente. Las modificaciones observadas pueden estar relacionadas al mayor volumen plasmático detectado durante el tratamiento con rosiglitazona y no han sido asociadas con ningún efecto clínico hematológico.

ROSIGLITAZONA SANDOZ debe ser usado con precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos tratados con 8 mg de rosiglitazona por día durante 8 semanas, se produjo un incremento estadísticamente significativo en el volumen plasmático medio (1,8 ml/kg) comparado con el placebo.

Las tiazolidinadionas, incluyendo a la rosiglitazona, provocan una expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por pre-carga.

En estudios controlados, el 0,2% de los pacientes tratados con rosiglitazona experimentó aumento en ALT  $> 3$  veces el límite superior normal en comparación con el 0,2% de los tratados con placebo y el 0,5% de los tratados con otros productos de referencia. EL aumento de la ALT en pacientes tratados con rosiglitazona fue reversible y no guardó una clara relación causal con el tratamiento con rosiglitazona.

Si bien los datos clínicos disponibles no evidencian hepatotoxicidad o aumento de ALT inducidos por el producto, rosiglitazona es estructuralmente similar a la troglitazona, la que ha sido asociada por hepatotoxicidad idiosincrática y raros casos de insuficiencia hepática, trasplantes hepáticos y muerte. Hasta que se disponga de los resultados de estudios clínicos adicionales a largo plazo y de los datos post-comercialización en relación a su seguridad hepática, se recomienda controlar periódicamente las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con ROSIGLITAZONA SANDOZ.

El tratamiento con ROSIGLITAZONA SANDOZ no debe ser iniciado en pacientes con niveles basales de enzimas hepáticas elevadas (ALT  $> 2,5$  veces el límite superior normal).

La iniciación o prosecución del tratamiento en pacientes con leve aumento de las enzimas hepáticas debe efectuarse con precaución, estableciendo un seguimiento clínico en el que se incluirán controles mas frecuentes de las enzimas hepáticas a fin de determinar el comportamiento de dichos incrementos.

9

S

SANDOZ S.A.  
M. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matrícula 15.926

Si en algún momento los niveles de ALT fueran > 3 veces el límite superior normal en los pacientes tratados con ROSIGLITAZONA SANDOZ, deben repetirse nuevamente los análisis de laboratorio lo antes posible. Si se confirmaran tales aumentos, deberá suspenderse el tratamiento con RDSIGLITAZONA SANDOZ.

Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de una disfunción hepática, los que pueden incluir náuseas, vómitos, dolos abdominal, fatiga, anorexia y orina de color oscuro, deben analizarse las enzimas hepáticas. La decisión de mantener al paciente bajo tratamiento con ROSIGLITAZONA SANDOZ estará determinada por el juicio clínico basado den los análisis de laboratorio. Si se observa ictericia, sebe suspenderse el tratamiento.

Pruebas de laboratorio. Deben efectuarse análisis periódicos de glucosa en ayunas y de HbA1c a fin de controlar la respuesta terapéutica.

Es recomendable controlar las enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento de ROSIGLITAZONA SANDOZ y luego efectuar controles periódicos.

Información para el paciente:

Los pacientes que experimenten síntomas inexplicables de náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia u orina de color oscuro, deben comunicar estos síntomas inmediatamente al medico tratante.

#### Interacciones

Fármacos metabolizados por el citocromo P450: Estudios de metabolismo in vitro sugieren que rosiglitazona no inhibe las principales enzimas del citocromo P450 a concentraciones clínicamente importantes. Los datos in vitro demuestran que rosiglitazona es metabolizada fundamentalmente por el CYP2C8 y, en menor grado, por el 2C9.

La administración de 4 mg de rosiglitazona dos veces por día no ha provocado efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la nifedipina ni de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), que son metabolizados predominantemente por el CYP3A4.

*Gliburida:* La administración de 2 mg de rosiglitazona dos veces por día simultáneamente con 3,75-10 mg de gliburida por día no modificó la concentración plasmática en 24 hs de glucosa en estado de equilibrio en pacientes diabéticos estabilizados bajo tratamiento con gliburida.

*Metformina:* La administración concomitante de 2 mg de rosiglitazona dos veces por día y 500 mg de metformina dos veces por día en voluntarios sanos durante 4 días no afectó la farmacocinética en estado de equilibrio de ninguno de los dos principios activos.

*Acarbosa:* La coadministración de 100 mg de acarbosa tres veces por día durante 7 días en voluntarios sanos no tuvo efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona.

*Digoxina:* La administración repetida de rosiglitazona (8mg diarios durante 14 días) no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de digoxina (0,375 mg una vez por día) en voluntarios sanos.

SANDOZ S.A.  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matricula 15.926

*Warfarina:* La administración repetida de rosiglitazona no tuvo efecto clínico relevante sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de los enantiómeros de la warfarina.

*Etanol:* La administración de una cantidad moderada de alcohol no incrementó el riesgo de hipoglucemia aguda en pacientes con diabetes mellitus tipo II tratados con rosiglitazona.

*Ranitidina:* Un pre tratamiento con ranitidina (150 mg dos veces por día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de rosiglitazona en voluntarios sanos. Los resultados sugieren que la absorción de rosiglitazona oral no se ve alterada por el aumento del pH gastrointestinal.

#### **Carcinogénesis – Muta génesis – Trastornos de la fertilidad**

En ratones se observó una mayor incidencia de hiperplasia adiposa  $\geq 1,5$  mg/kg/día (aproximadamente dos veces el área bajo la curva con la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). En ratas se produjo un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos del tejido adiposo con dosis  $\geq 0,3$  mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el área bajo la curva con la DMRH). Esta proliferación en ambas especies se debería a la persistente sobreestimulación farmacológica del tejido adiposo.

Rosiglitazona no resultó mutagénica ni clastogénica en pruebas in vitro e in vivo. Se observó un pequeño aumento (alrededor de 2,6 veces) en la mutación en el ensayo in vitro de linfoma murino en presencia de activación metabólica.

Rosiglitazona no afectó la frecuencia de copulación ni la fertilidad de ratas machos que recibieron hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el valor del área bajo la curva obtenido con la DMRH). El producto alteró la periodicidad del estro y redujo la fertilidad de ratas hembras juntamente con un descenso en los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol.

En monos, rosiglitazona redujo el incremento en la fase folicular del estradiol sérico con una subsecuente reducción en la onda de hormona luteinizante, menores niveles de progesterona en la fase lútea, y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser una inhibición directa de la producción ovárica de esteroides.

#### **Embarazo**

No se han realizado estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas.

Rosiglitazona no debe emplearse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si rosiglitazona se excreta en la leche humana. Como muchas sustancias son excretadas en la leche humana, no debe administrarse ROSIGLITAZONA SANDOZ a la paciente que amamante.

#### **Empleo en pediatría**

La seguridad y efectividad de ROSIGLITAZONA SANDOZ no han sido establecidos en niños.

**Empleo en geriatría**

Ver Posología y Farmacocinética.

**Empleo en insuficiencia hepática y renal**

Ver Posología y Farmacocinética.

**Reacciones adversa**

La incidencia y naturaleza de las reacciones adversas comunicadas en los estudios clínicos de rosiglitazona en monoterapia son las que figuran en la siguiente tabla:

**Reacciones adversas ( $\geq 5\%$ ) informados por los pacientes en  
estudios clínicos en doble ciego con rosiglitazona en monoterapia**

Reacción adversa	%
Infección respiratoria superior	9,9
Lesiones	7,6
Cefalea	5,9
Lumbalgia	4,0
Hiper glucemia	3,9
Fatiga	3,6
Sinusitis	3,2
Diarrea	2,3
Hipoglucemia	0,6

Ha habido un pequeño número de pacientes tratados con rosiglitazona que experimentó reacciones adversas de anemia y edema. En general estos efectos fueron leves a moderados en severidad y no obligaron a interrumpir el tratamiento.

En estudios en doble ciego, se observó anemia en el 1,9% y edema en el 4,8% de los pacientes.

  
**SANBOZ S.A.**  
 Fam. Sergio Germán Shiroma  
 Co-Director Técnico  
 Matrícula 15.928

Los informes de anemia fueron mayores (7,1%) en los pacientes tratados con una combinación de rosiglitazona y metformina comparada con la administración de rosiglitazona en monoterapia.

#### Valores de laboratorio

En pacientes tratados con rosiglitazona se han observado reducciones en los valores medios de hemoglobina y hematocrito en forma dependiente de la dosis. Se constató asimismo una ligera disminución en el número de glóbulos blancos.

Luego del tratamiento con rosiglitazona se han observado modificaciones en los valores de los lípidos séricos, consistentes en aumentos del colesterol total, LDL y HDL, y caída de los ácidos grasos libres.

En los estudios clínicos, el 0,2% de los pacientes tratados con rosiglitazona experimentaron aumentos reversibles en el valor ALT > 3 veces el límite superior normal, comparados con el 0,2% de los tratados con placebo y el 0,5% de los tratados con sustancias de comparación. Se detectó hiperbilirrubinemia en el 0,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona y en el 1% de los tratados con sustancias de comparación.

#### Sobredosificación

Se dispone de datos limitados relativos a la sobredosificación de rosiglitazona en humanos.

En estudios clínicos realizados en voluntarios, la rosiglitazona fue administrada en dosis orales únicas de hasta 20 mg que fueron bien toleradas. En el caso de una sobredosificación, iniciar las medidas del apoyo que dicte el estado clínico del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

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

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

#### Presentación

Envases con 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, en sus tres concentraciones.

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C – Proteger de la humedad

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49767

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil-Farmacéutica

Sandoz S.A.

Crámer 4130 - C1429AJZ - Buenos Aires - 4704-2401



SANDOZ S.A.  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matrícula 15.926