



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

AVANDIA 4 mg TABLETAS RECUBIERTAS

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada TABLETA contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
ROSIGLITAZONA (como maleato)	4	mg	

3. FORMA FARMACÉUTICA:

TABLETAS RECUBIERTAS

4. DATOS CLÍNICOS:

- CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

"AVANDIA se indica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2".

AVANDIA se indica como monoterapia, como un adjunto a la dieta y el ejercicio, para lograr un control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El uso de AVANDIA, como terapia dual y en combinación con metformina, se indica cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con AVANDIA, o la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina, son incapaces de producir un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2. En aquellos pacientes controlados inadecuadamente con una dosis máxima de metformina, se debe adicionar AVANDIA a la terapia con metformina, en vez de sustituirla.

AVANDIA también se indica para usarse como terapia dual en combinación con alguna sulfonilurea, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con AVANDIA, o la dieta, el ejercicio y la monoterapia con alguna sulfonilurea, son incapaces de producir un control glucémico adecuado en pacientes con



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

diabetes tipo 2.

Cuando se haya establecido una monoterapia con AVANDIA, es posible combinarla con una terapia con insulina (véase Dosis y Administración).

El tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir un control de la dieta. La restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio son factores esenciales para poder instituir un tratamiento adecuado de los pacientes diabéticos, ya que ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto no sólo es importante en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también en el mantenimiento de la eficacia de la terapia medicamentosa. Antes de iniciar la terapia con AVANDIA, se deben investigar y tratar las causas secundarias de la deficiencia en el control glucémico, p.ej., infección.

4.2 Posologías Aprobadas:

Adultos: 1mg-2mg BID

a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:

Se debe individualizar el tratamiento instituido con terapia antidiabética. Se deben practicar mediciones periódicas de las concentraciones sanguíneas de glucosa en ayunas, con el fin de vigilar la respuesta terapéutica antes de practicar una titulación ascendente.

AVANDIA puede tomarse con o sin alimentos.

Cuando AVANDIA se coadministra con ciertos fármacos, es posible que se requiera realizar un ajuste en su dosificación (véanse Advertencias y Precauciones, Interacciones, Farmacocinética).

Monoterapia

La dosis inicial usual de AVANDIA es de 4 mg, administrados como una sola dosis, una vez al día, o en dosis divididas, dos veces al día. En aquellos pacientes que exhiben una respuesta inadecuada después de 12 semanas de tratamiento, determinada por una reducción en las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas (FPG, por su sigla en inglés), es posible aumentar la dosificación a 8 mg administrados como una sola dosis, una vez al día, o en dosis divididas, dos veces al día. Las reducciones en los parámetros glucémicos, por dosis y régimen, se describen en las secciones Farmacodinamia y Efectos Clínicos. En las pruebas clínicas, el régimen de 4 mg administrados dos veces al día produjo la mayor reducción en FPG y HbA1c.

Terapia de Combinación con Metformina

La dosis inicial usual de AVANDIA, administrada en combinación con metformina, consiste en 4 mg administrados como una sola dosis, una vez al día, o en dosis divididas, dos veces al día. Cuando se produce una reducción insuficiente en FPG, es posible aumentar la dosis de AVANDIA a 8 mg/día después de 8 semanas de terapia. AVANDIA puede administrarse como una sola dosis por la mañana, o dividirse y administrarse por la mañana y en la noche.

Terapia de Combinación con alguna Sulfonilurea

Cuando se administra en combinación con alguna sulfonilurea, la dosis inicial recomendada de AVANDIA es de 4 mg, administrados como una sola dosis, una vez al día, o en dosis divididas, dos veces al día. Cuando se produce una reducción insuficiente en FPG, es posible aumentar la dosis de AVANDIA a 8 mg diarios, después de haber transcurrido 8 semanas de terapia. Se debe practicar cuidadosamente una titulación ascendente en la dosis de AVANDIA a 8 mg/día, después de practicar una evaluación clínica adecuada para evaluar el riesgo del paciente de desarrollar efectos adversos relacionados con retención de líquidos (véanse Efectos Adversos y Estudios Clínicos). AVANDIA puede administrarse como una sola dosis diaria por la mañana, o dividirse y administrarse por la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

mañana y en la noche. Es posible que se requiera realizar un ajuste en la dosificación de sulfonilurea para optimizar la terapia.

Terapia de Combinación con Insulina (Adición de insulina a pacientes que reciben una monoterapia con AVANDIA)

En pacientes bajo monoterapia establecida con AVANDIA que se encuentren recibiendo una terapia de adición con insulina, se deberá ajustar cuidadosamente la dosis de insulina después de realizar una evaluación clínica adecuada de la respuesta de disminución de las concentraciones de glucosa y del riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos relacionados con retención de líquidos y otros eventos cardiovasculares (véase Advertencias y Precauciones, Efectos Adversos, Estudios Clínicos-Seguridad cardiovascular).

No se recomienda el uso de AVANDIA como terapia de adición en pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con insulina.

Poblaciones de Pacientes Especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosificación de los pacientes de edad avanzada.

No se requiere realizar ajustes en la dosificación cuando AVANDIA se administra como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Como la metformina se contraindica en estos pacientes, también se contraindica la administración concomitante de metformina y AVANDIA en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

La terapia con AVANDIA no debe iniciarse si el paciente exhibe indicios clínicos de enfermedad activa del hígado o aumentos en las concentraciones séricas de aminotransferasas (ALAT, por su sigla en inglés, > 2.5 veces el límite superior de lo normal al iniciarse la terapia) (véanse Farmacocinética, Insuficiencia Hepática).

No se dispone de información que respalde el uso de AVANDIA en niños menores de 10 años de edad. Por tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad. Existe poca información disponible sobre el uso de AVANDIA en monoterapia de niños de 10 a 17 años de edad, que no habían recibido tratamiento previo con este medicamento.

b. Dosis Máxima Aprobada:

8mg/día

c. En caso de insuficiencia renal:

No se requiere realizar ajustes en la dosificación cuando AVANDIA se administra como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Como la metformina se contraindica en estos pacientes, también se contraindica la administración concomitante de metformina y AVANDIA en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

d. En caso de insuficiencia hepática:

La terapia con AVANDIA no debe iniciarse si el paciente exhibe indicios clínicos de enfermedad activa del hígado o aumentos en las concentraciones séricas de aminotransferasas (ALAT, por su sigla en inglés, > 2.5 veces el límite superior de lo normal al iniciarse la terapia) (véanse Farmacocinética, Insuficiencia Hepática).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

4.3 Vía de Administración:

ORAL

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

“Pacientes con enfermedad hepática actual”.

“Pacientes que presentan insuficiencia cardíaca”.

-AVANDIA se contraindica en los pacientes con historia previa de hipersensibilidad a rosiglitazona o a cualquier otro componente de la preparación (ver lista de excipientes).

-El inicio de un tratamiento con AVANDIA (al igual que con otras tiazolidindionas) está contraindicado en pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca Clase III y IV según la NYHA (New York Heart Association, por su siglas en inglés) (véase Advertencias y Precauciones).

4.5 Advertencias:

“Se han reportado casos de retención hídrica relacionados con expansión de volumen ocasionándose edema”.

“Realizar control periódico de las pruebas de funcionalismo hepático (transaminasas), parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito) y lipídico; una vez al mes en los primeros meses de tratamiento”.

“En pacientes ancianos, casos de anemia y antecedente de enfermedad hepática previa”.

a. Precauciones de empleo:

Diabetes mellitus tipo I

Debido a su mecanismo de acción, AVANDIA sólo es activo en presencia de insulina. Por tanto, AVANDIA no debe emplearse en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Los pacientes que reciben AVANDIA, en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, podrían estar en riesgo de presentar hipoglucemia, por lo que es posible que se requiera realizar una reducción en la dosificación del agente concomitante.

Mujeres premenopáusicas anovulatorias

AVANDIA, al igual que otras tiazolidindionas, es capaz de ocasionar un reestablecimiento de la ovulación en mujeres anovulatorias premenopáusicas con resistencia a la insulina. Como consecuencia de su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes podrían estar en riesgo de embarazo, si no se emplean métodos anticonceptivos adecuados.

Aunque se ha observado un desequilibrio hormonal en estudios preclínicos (véanse Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Deterioro de la Fertilidad), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se presenta alguna disfunción menstrual inesperada, deben analizarse los beneficios que se obtendrían al continuar la terapia con AVANDIA.

Cardiovascular

En estudios preclínicos, las tiazolidindionas, incluyendo la rosiglitazona, ocasionaron una expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por precarga. En dos estudios de ecocardiografía, realizados en pacientes con diabetes tipo 2 y diseñados para detectar cualquier cambio igual o superior al 10% en la masa ventricular izquierda, no se observaron alteraciones perjudiciales en la estructura o función cardíaca, después de 148 semanas de tratamiento con 8 mg de rosiglitazona.

AVANDIA, al igual que otras tiazolidindionas, es capaz de ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

en algunos pacientes (véase Efectos Adversos), o exacerbar este padecimiento si ya existe. Después de iniciar un tratamiento con AVANDIA, y después de aumentar la dosis, se deberá vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo un aumento rápido y excesivo de peso corporal, disnea y/o edema). Si el paciente desarrolla estos signos y síntomas, se deberá tratar su insuficiencia cardíaca de acuerdo a los estándares actuales de manejo. Además, se deberá contemplar la suspensión o la reducción posológica de AVANDIA.

No se recomienda el uso de AVANDIA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El inicio de un tratamiento con AVANDIA está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV establecida según la NYHA. (véase Contraindicaciones).

Los pacientes que experimentan síndromes coronarios agudos (SCA, esto es, angina de pecho inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST) no han sido estudiados en estudios clínicos controlados con AVANDIA. Debido a que los pacientes que experimentan SCA se encuentran en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, y en vista del potencial de AVANDIA de ocasionar insuficiencia cardíaca o exacerbarla, no se recomienda iniciar un tratamiento con AVANDIA en pacientes que experimenten algún evento coronario agudo. Aún más, se debe contemplar la suspensión del tratamiento con AVANDIA durante la fase aguda.

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardíaca en pacientes tratados con AVANDIA. Un análisis retrospectivo exploratorio de 42 estudios siendo, en su mayoría, estudios clínicos integrados (ECI) a corto plazo, demostró que AVANDIA se asocia con un mayor riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. No se confirmó este riesgo en estudios individuales, de mayor duración y realizados a gran escala especialmente un estudio prospectivo de resultados cardiovasculares (media de seguimiento de 5.5 años) con AVANDIA frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardíaca y la administración de AVANDIA (véase Efectos Adversos, Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular). Además, no hay indicios concluyentes sobre los efectos comparativos de los medicamentos antidiabéticos orales, incluyendo tiazolidindionas, en los riesgos y beneficios macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Al adicionar AVANDIA al tratamiento de pacientes que ya se encuentran recibiendo terapia con insulina, se observó un pequeño número de eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca, los cuales ocurrieron a mayor frecuencia con la combinación de insulina más AVANDIA (2.77%), en comparación con la insulina sola (1.36%). Por lo tanto, no se recomienda el uso de AVANDIA como tratamiento agregado para pacientes que ya se encuentren recibiendo insulina (véase Dosis y Administración).

En un estudio separado, donde se agregó insulina al tratamiento de pacientes bajo terapia establecida con rosiglitazona-metformina, no hubo eventos adversos de insuficiencia cardíaca pero sí un evento isquémico miocárdico (angina de pecho) en el grupo tratado con rosiglitazona-metformina más insulina. A la luz de estos datos, en pacientes bajo terapia establecida con AVANDIA que reciban tratamiento agregado con insulina, la dosis de insulina deberá ser ajustada cuidadosamente después de llevar a cabo una evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos relacionados con retención de líquidos, y otros eventos cardiovasculares (véase Dosis y Administración, Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular).

La diabetes tipo 2 es un gran factor de riesgo de cardiopatía coronaria y resultados adversos posteriores a un evento isquémico miocárdico. Por lo tanto, independientemente de la elección del agente antidiabético, se deben identificar los factores de riesgo cardiovascular y tomar medidas correctivas donde sea posible.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Trastornos Oculares

En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones posteriores a la comercialización de edema maculoso diabético de nueva aparición, o en agravamiento, con agudeza visual disminuida, al administrar AVANDIA. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. En algunos casos, los efectos visuales se resolvieron o mejoraron después de suspender la administración del fármaco. Los médicos que prescriben el medicamento deben permanecer en estado de alerta en cuanto a la posibilidad de que surjan casos de edema maculoso, si los pacientes comunican trastornos en su agudeza visual.

Hipoglucemia

Aquellos pacientes que se encuentren recibiendo un tratamiento con AVANDIA, podrían estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia relacionada con la dosis, si reciben regímenes de combinación que contengan alguna sulfonilurea o insulina. Por tanto, es posible que sea necesario reducir la dosificación del agente concomitante.

Salud ósea

Los estudios a largo plazo muestran una mayor incidencia de fracturas óseas en pacientes que toman AVANDIA, especialmente mujeres (véase Estudios Clínicos – Salud ósea). Se reportó que la mayoría de las fracturas se han presentado en extremidades superiores y extremidades inferiores distales. En mujeres, se observó esta mayor incidencia después del primer año de tratamiento y persistió durante el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes, tratados con AVANDIA, y se debe poner atención en la valoración y mantenimiento de la salud ósea de acuerdo a los estándares actuales.

Administración con otros fármacos

Es posible que se requiera instituir una vigilancia estrecha del control glucémico, y realizar un ajuste en la dosificación de rosiglitazona, cuando AVANDIA se coadministre con inhibidores o inductores de la CYP2C8 (véase Dosis y Administración, Interacciones, Farmacocinética).

Información para los Pacientes

Se debe informar a los pacientes acerca de lo siguiente:

El tratamiento de la diabetes tipo 2 debe incluir un control de la dieta. La restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio son factores esenciales para poder instituir un tratamiento adecuado de los pacientes diabéticos, debido a que ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina. Esto no sólo es importante en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también en el mantenimiento de la eficacia de la terapia medicamentosa.

AVANDIA puede tomarse con o sin alimentos.

Cuando AVANDIA se administra en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, se debe explicar a los pacientes, y a sus familiares, en qué consiste el riesgo de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, así como las condiciones que predisponen a su desarrollo.

El uso de AVANDIA podría ocasionar un reestablecimiento de la ovulación en mujeres anovulatorias premenopáusicas con resistencia a la insulina. Por tanto, se deben considerar medidas anticonceptivas.

Aquellos pacientes que experimenten un aumento de peso excepcionalmente rápido, o que presenten edema, o que desarrollen disnea u otros síntomas de insuficiencia cardíaca con AVANDIA, deben comunicar inmediatamente estos síntomas a su médico.

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

4.6 Interacción con otros medicamentos:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Fármacos metabolizados por el Citocromo P450: Los estudios realizados in vitro, para evaluar el metabolismo de los medicamentos, sugieren que la rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente adecuadas. Los datos obtenidos de los estudios in vitro demuestran que la rosiglitazona se metaboliza predominantemente por la CYP 2C8 y, en menor grado, por la CYP 2C9.

La coadministración de AVANDIA con inhibidores de la CYP 2C8 (p.ej., gemfibrozil), ocasionó un aumento en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona (véase Farmacocinética). Puesto que existe un riesgo potencial de aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la dosis, es posible que se requiera realizar una disminución en la dosificación de AVANDIA cuando se coadministren inhibidores de la CYP 2C8.

La coadministración de AVANDIA con algún inductor de la CYP 2C8 (p.ej., rifampicina), ocasionó una disminución en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona (véase Farmacocinética). Por tanto, se debe considerar la práctica de una vigilancia estrecha del control glucémico, así como la realización de cambios en el tratamiento de la diabetes, cuando se coadministren inductores de la CYP 2C8.

Se ha observado que AVANDIA (4 mg administrados dos veces al día) carece de efectos clínicamente adecuados sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), los cuales se metabolizan predominantemente por la CYP 3A4.

La coadministración de dosis terapéuticas de AVANDIA no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacodinamia o farmacocinética en estado estacionario de otros agentes antidiabéticos orales, con inclusión de metformina, glibenclamida, glimepirida y acarbosa.

Digoxina: La administración de dosis orales repetidas de AVANDIA (8 mg administrados una vez al día), durante 14 días, no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina (0.375 mg administrados una vez al día) en voluntarios sanos.

Warfarina: La administración de dosis repetidas de AVANDIA no tuvo efectos clínicamente adecuados sobre la farmacocinética en estado estacionario de los enantiómeros de warfarina.

Etanol: La administración única de una cantidad moderada de alcohol no aumentó el riesgo de incidencia de hipoglucemia aguda, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con AVANDIA.

Ranitidina: El tratamiento previo con ranitidina (150 mg administrados dos veces al día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis orales únicas o intravenosas de rosiglitazona, en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de rosiglitazona oral no sufre alteraciones en pacientes con trastornos acompañados por aumentos del pH gastrointestinal.

4.7 Otras interacciones:

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

4.9 Embarazo:

Se ha comunicado que AVANDIA atraviesa la placenta humana y es detectable en los tejidos fetales. No existen datos adecuados que respalden el uso de AVANDIA durante el embarazo humano. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante el embarazo de las pacientes que padecen diabetes. AVANDIA sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (véase Datos Preclínicos de Seguridad).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

4.10 Lactancia:

No existen datos adecuados que respalden el uso de AVANDIA durante la lactancia humana. Se desconoce si AVANDIA se secreta en la leche materna durante la lactancia. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante la lactancia de las pacientes que padecen Diabetes. AVANDIA sólo debe emplearse durante la lactancia si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el lactante.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

AVANDIA no ocasiona somnolencia o sedación. No debe interferir en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

4.12 Reacciones Adversas:

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos (EAMs) por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($\geq 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Las frecuencias de incidencia de los efectos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de una perspectiva general de estudios clínicos que implicaron $>5,000$ pacientes tratados con AVANDIA.

Pruebas Clínicas

Con base en las diferencias observadas en la frecuencia de incidencia, entre los grupos de tratamiento y aquellos que recibieron placebo o agentes comparativos, se han asignado categorías de frecuencia en vez de emplear una frecuencia absoluta. Esto se hace con el fin de poder estimar la cantidad de efectos adversos medicamentosos que podrían atribuirse al tratamiento con AVANDIA. Para los efectos adversos medicamentosos relacionados con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de AVANDIA. En las categorías de frecuencia no se consideran otros factores, incluyendo variaciones en la duración del estudio, trastornos preexistentes y características iniciales del paciente. Es posible que las categorías de frecuencia asignadas para los efectos adversos medicamentosos, las cuales se encuentran sustentadas en la experiencia obtenida en pruebas clínicas, no reflejen la frecuencia de los efectos adversos que ocurren durante una práctica clínica normal.

Trastornos generales

edema

AVANDIA en monoterapia vs placebo	Común
AVANDIA + metformina vs metformina	Común
AVANDIA + sulfonilurea vs sulfonilurea	Muy común
AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs met + SU	Muy común
AVANDIA + insulina vs insulina	Muy común

Los casos de edema generalmente se relacionaron con la dosis y fueron de naturaleza leve a moderada, asimismo, se observaron con mayor frecuencia cuando AVANDIA se administró en combinación con alguna sulfonilurea o insulina.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

anemia

AVANDIA en monoterapia vs placebo	Común
-----------------------------------	-------



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

AVANDIA + metformina vs metformina

Común

AVANDIA + sulfonilurea vs sulfonilurea

Común

AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs met + SU

Común

AVANDIA + insulina vs insulina

Muy común

Los casos de anemia (reducción en las concentraciones de hemoglobina) generalmente se relacionaron con la dosis y fueron de naturaleza leve a moderada.

Trastornos metabólicos y nutricionales

hipercolesterolemia

AVANDIA en monoterapia vs placebo

Común

AVANDIA + metformina vs metformina

No común

AVANDIA + sulfonilurea vs sulfonilurea

Común

AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs met + SU

Común

AVANDIA + insulina vs insulina

Común

Las elevaciones en las concentraciones de colesterol total se asociaron con aumentos en las concentraciones tanto de LDLc como de HDLc, mientras que la relación colesterol total:HDLc permaneció inalterada en los estudios de seis meses de duración.

Aumento de peso

AVANDIA en monoterapia vs placebo

Común

AVANDIA + metformina vs metformina

Común

AVANDIA + sulfonilurea vs sulfonilurea

Común

AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs met + SU

Común

AVANDIA + insulina vs insulina

Común

El aumento de peso generalmente se relacionó con la dosis. Aún no es claro el mecanismo del aumento de peso, pero probablemente implica una combinación de retención de líquidos y acumulación de grasa.

Hipoglucemia

AVANDIA + metformina vs metformina

Común

AVANDIA + sulfonilurea vs sulfonilurea

Común

AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs met + SU

Muy común

AVANDIA + insulina vs insulina

Muy común

Los casos de hipoglucemia generalmente fueron de naturaleza leve a moderada y se relacionaron con la dosis, cuando AVANDIA se administró en combinación con alguna sulfonilurea o insulina. Los pacientes que reciben AVANDIA en combinación con insulina, o con agentes hipoglucemiantes orales, podrían estar en riesgo de desarrollar hipoglucemia, por lo que es posible que se requiera reducir la dosificación del agente concomitante.

Aumento de apetito

AVANDIA en monoterapia vs. placebo

No común

AVANDIA + sulfonilurea vs. sulfonilurea

No común

AVANDIA + insulina vs. insulina

No común

Trastornos cardíacos

insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar

AVANDIA + sulfonilurea vs. metformina + sulfonilurea

Común

AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs. met + SU

Común

AVANDIA + insulina vs insulina

Común

AVANDIA + metformina vs. sulfonilurea + metformina

Común



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca, cuando se adicionó AVANDIA (administrada tanto a 4 mg como a 8 mg) a los regímenes de tratamiento que incluyen alguna sulfonilurea o insulina. Fueron muy pocos los eventos ocurridos para confirmar la existencia de una relación con la dosificación; sin embargo, la incidencia de casos de insuficiencia cardiaca fue mayor al administrar 8 mg de AVANDIA, en comparación con la administración de 4 mg de AVANDIA (dosis total diaria).

Eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca

AVANDIA + insulina vs insulina

Común

Se observó una mayor frecuencia de eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca cuando se agregó AVANDIA al tratamiento establecido con insulina (véase Advertencias y Precauciones, Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular).

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardiaca en pacientes tratados con AVANDIA. Un análisis retrospectivo exploratorio de 42 estudios siendo, en su mayoría, estudios clínicos integrados (ECI) a corto plazo, demostró que AVANDIA estuviera asociada con un mayor riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. No se confirmó este riesgo en estudios individuales, de mayor duración y realizados a gran escala, especialmente un estudio prospectivo de resultados cardiovasculares (media de seguimiento de 5.5 años) para comparar AVANDIA frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardiaca y la administración de AVANDIA (véase Advertencias y Precauciones, Estudio Clínicos – Seguridad cardiovascular).

En el análisis retrospectivo de ECI descrito anteriormente, se observó una mayor tasa de eventos adversos graves (EAGs) de isquemia miocárdica entre los pacientes tratados con AVANDIA que habían recibido nitratos en la línea basal o que recibieron nitratos durante el período de tratamiento hasta el desarrollo de un evento, frente a comparadores. Sólo una pequeña minoría de los pacientes en estos estudios recibió tratamiento con nitratos que limitó la interpretabilidad de esta observación. En un estudio aleatorizado y a largo plazo de resultados cardiovasculares adjudicados prospectivamente, no hubo diferencia alguna en el criterio principal de valoración de muerte cardiovascular u hospitalización, en un pequeño número de sujetos que recibieron nitratos en la línea basal (véase Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular).

Trastornos gastrointestinales
estreñimiento

AVANDIA en monoterapia vs. placebo

No común

AVANDIA + metformina vs. metformina

Común

AVANDIA + sulfonilurea vs. sulfonilurea

No común

AVANDIA + met + SU (terapia triple) vs. met + SU

Común

AVANDIA + insulina vs. insulina

No común

El estreñimiento suele ser de grado leve a moderado.

Trastornos musculoesquelético, del tejido conectivo y alteraciones óseas

Fracturas óseas

AVANDIA en monoterapia vs. metformina Común

AVANDIA en monoterapia vs. gliburida/glibenclamida Común

rosiglitazona + metformina vs. sulfonilurea + metformina Común

rosiglitazona + sulfonilurea vs. metformina + sulfonilurea Común

La mayoría de las fracturas en sujetos recibiendo rosiglitazona se reportó en extremidades superiores y extremidades inferiores distales (Véase Advertencias y Precauciones).

Datos obtenidos después de la comercialización



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Las categorías de frecuencia para los efectos adversos medicamentosos se asignaron con base en la frecuencia de incidencia de los efectos adversos comunicados con AVANDIA después de su comercialización, independientemente de la dosis empleada o de la terapia concomitante con agentes antidiabéticos. Los eventos raros y muy raros se determinaron a partir de los datos obtenidos después de la comercialización, por lo que denotan la tasa de efectos comunicados y no la frecuencia real.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica Muy raro

Trastornos cardíacos

insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar Raros

En raras ocasiones, se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización que se relacionan con la administración de AVANDIA en monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos. Es de consenso general que los sujetos diabéticos se encuentran en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, en comparación con los no diabéticos.

Trastornos hepatobiliares

disfunción hepática, evidenciada principalmente por
aumentos en las concentraciones de enzimas hepáticas Raro

No se ha establecido alguna relación causal con AVANDIA. Se sabe que la incidencia de anormalidades hepáticas es común en los pacientes con diabetes. En un programa clínico amplio (4327 pacientes tratados con AVANDIA), la incidencia de los aumentos en las concentraciones de ALAT (por su sigla en inglés), superiores al triple del límite superior de lo normal, fue igual que la observada con placebo (0.2 %) y menor que la de los agentes comparativos activos (0.5 % metformina/sulfonilureas). La incidencia de todas las comunicaciones de efectos adversos relacionados con el sistema hepatobiliar también fue menor e igual que la del placebo (0.7%). En pruebas clínicas previas a la aprobación, no hubo casos de efectos medicamentosos idiosincrásicos que condujeran a insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

angioedema Muy raro

urticaria Muy raro

exantema Muy raro

prurito Muy raro

Trastornos oculares

Edema maculoso Muy raro

Véase Advertencias y Precauciones.

4.13 Sobredosis:

Se dispone de datos limitados concernientes a la sobredosificación en seres humanos. En estudios clínicos realizados en voluntarios, se ha administrado AVANDIA a dosis orales únicas de hasta 20 mg, las cuales fueron bien toleradas. En caso de que se presente alguna sobredosificación, se debe iniciar un tratamiento de soporte adecuado, según el estado clínico del paciente. La rosiglitazona posee un gran nivel de fijación a proteínas plasmáticas, por lo que no se depura mediante hemodiálisis.

Tratamiento:

a. Tratamiento Adultos:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

b. Tratamiento Niños:

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Hipoglicemiantes

Código ATC: A10BG02

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

La concentración plasmática máxima (C_{máx}), y el área por debajo de la curva (ABC) de rosiglitazona, aumentan de manera proporcional con la dosis a lo largo del intervalo terapéutico de dosificación (Tabla 1). La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas, y es independiente de la dosis.

Tabla 1. Parámetros Farmacocinéticos Medios (SD) de la Rosiglitazona después de la Administración de Dosis Orales Únicas (n=32)

Parámetro 1 mg
en ayuno 2 mg
en ayuno 8 mg
en ayuno 8 mg
alimentado

ABC0-inf	358	733	2971	2890
[ng.h/ml]	(112)	(184)	(730)	(795)

C _{máx} 76	156	598	432	
[ng/ml]	(13)	(42)	(117)	(92)

Vida media [h]	3.16	3.15	3.37	3.59
	(0.72)	(0.39)	(0.63)	(0.70)

CL/F* [l/h]	3.03	2.89	2.85	2.97
	(0.87)	(0.71)	(0.69)	(0.81)

* CL/F = Depuración oral.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona es de 99%. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan aproximadamente 1 hora después de la dosificación. La administración de rosiglitazona con alimentos no produjo cambios en la exposición total (ABC), pero hubo una disminución de aproximadamente 28% en la C_{máx} y una demora en T_{máx} (1.75 horas). No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos; por tanto, AVANDIA puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, el volumen oral (CV%, por su sigla en inglés) medio de distribución (V_{ss}/F, por su sigla en inglés) de la rosiglitazona es de aproximadamente 17.6 (30%) litros. La rosiglitazona exhibe un grado de fijación a proteínas plasmáticas de aproximadamente



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

99.8%, fijándose principalmente a la albúmina.

Metabolismo

La rosiglitazona sufre un metabolismo extenso, sin que haya excreción de fármaco inalterado en la orina. Las vías metabólicas principales fueron N-desmetilación e hidroxilación, seguidas por una conjugación con sulfato y ácido glucurónico. Todos los metabolitos circulantes son considerablemente menos potentes que el compuesto original, por lo que no se espera que contribuyan a la actividad sensibilizante a la insulina que posee la rosiglitazona.

Los datos obtenidos de los estudios in vitro demuestran que la rosiglitazona se metaboliza predominantemente por la isoenzima 2C8 del citocromo P450 (CYP), con una contribución de la CYP2C9 como vía secundaria.

Un estudio realizado en diez voluntarios normales y sanos demostró que el gemfibrozil (un inhibidor de la CYP2C8), administrado a dosis de 600 mg dos veces al día, duplicó la exposición sistémica a la rosiglitazona en estado estacionario. Se ha demostrado que otros inhibidores de la CYP2C8 ocasionan un ligero aumento en la exposición sistémica a la rosiglitazona (véanse Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones, Interacciones).

Un estudio realizado en diez voluntarios normales y sanos demostró que la rifampicina (un inductor de la CYP2C8), administrada a dosis de 600 mg al día, disminuyó la exposición sistémica a la rosiglitazona en un 65% (véanse Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones, Interacciones). En un estudio de interacciones, realizado en 22 pacientes adultos con psoriasis, se examinó el efecto producido por la administración de dosis repetidas de rosiglitazona (8 mg diarios administrados como una dosis única durante 8 días) en la farmacocinética del metotrexato oral administrado como dosis orales únicas de 5 a 25 mg semanales. Después de administrar rosiglitazona durante 8 días, la C_{\max} y el $ABC(0-\infty)$ del metotrexato aumentaron 18% (IC del 90%: 11% a 26%) y 15% (IC del 90%: 8% a 23%), respectivamente, en comparación con las mismas dosis de metotrexato administradas en ausencia de rosiglitazona.

Eliminación

Después de la administración oral o intravenosa de $[^{14}C]$ rosiglitazona, aproximadamente el 64% y 23% de la dosis se eliminó en la orina y en las heces, respectivamente. La vida media plasmática del material relacionado con $[^{14}C]$ varió de 103 a 158 horas.

Farmacocinética de la Población en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de tres estudios clínicos extensos, los cuales incluyeron 642 varones y 405 mujeres con diabetes tipo 2 (con edades de 35 a 80 años), demostraron que la farmacocinética de la rosiglitazona no se ve influida por la edad, raza, tabaquismo, ni consumo de alcohol. Se observó que, tanto la depuración oral (CL/F) como el volumen de distribución oral en estado estacionario (V_{ss}/F), aumentan al incrementarse el peso corporal. A lo largo del rango de peso corporal observado en estos análisis (50 a 150 kg), el intervalo de valores pronosticados CL/F y V_{ss}/F varió en < 1.7 veces y < 2.3 veces, respectivamente. Además, se observó que la CL/F de rosiglitazona es mediada tanto por el peso corporal como por el sexo, siendo más baja (cerca de 15%) en las mujeres.

Poblaciones de Pacientes Especiales

•Insuficiencia Renal

En pacientes que padecen insuficiencia renal de grado leve a severo, o en pacientes dependientes de hemodiálisis, no existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la rosiglitazona, en comparación con sujetos que exhiben una función renal normal. Por tanto, no es



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

necesario realizar ajustes en la dosificación de este tipo de pacientes que reciben AVANDIA. Como la metformina se contraindica en aquellos pacientes con insuficiencia renal, la coadministración de metformina con AVANDIA también se contraindica en estos pacientes.

- **Insuficiencia Hepática**

La depuración de la rosiglitazona libre administrada vía oral fue significativamente más baja en los pacientes con enfermedades hepáticas de grado moderado a severo (Clase B/C de Child-Pugh), en comparación con la de sujetos sanos. Como resultado, hubo un aumento en la C_{\max} no fija y en el ABC_0 -inf de 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de la rosiglitazona fue aproximadamente 2 horas más prolongada en los pacientes con enfermedades hepáticas, en comparación con la de sujetos sanos.

No se debe iniciar la terapia con AVANDIA si el paciente exhibe indicios clínicos de enfermedad hepática activa o aumentos en las concentraciones séricas de aminotransferasas (ALAT \square 2.5X el límite superior de lo normal) en la línea basal.

- **Pacientes de Edad Avanzada**

Los resultados obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional ($n=716 < 65$ años; $n=331 \square 65$ años) mostraron que la edad no afecta significativamente la farmacocinética de la rosiglitazona.

- **Sexo**

Los resultados obtenidos del análisis farmacocinético poblacional mostraron que la depuración oral media de la rosiglitazona en mujeres ($n=405$) fue aproximadamente 6% más baja, en comparación con la de los pacientes varones del mismo peso corporal ($n=642$).

Administrada tanto en monoterapia, como en combinación con metformina, AVANDIA mejoró el control glucémico, tanto en hombres como en mujeres. En estudios de combinación con metformina, se demostró eficacia sin que hubiera diferencias entre los sexos en lo referente a la respuesta glucémica. En estudios de monoterapia, se observó una mayor respuesta terapéutica en mujeres; sin embargo, en pacientes con mayor obesidad, las diferencias entre los sexos fueron menos evidentes. Para un determinado índice de masa corporal (IMC), las mujeres tendieron a tener una masa de grasa mayor que la de los hombres. Como el PPAR \square molecular objetivo se expresa en los tejidos adiposos, esta característica diferencial podría representar, cuando menos parcialmente, la mayor respuesta a AVANDIA en las mujeres. Como la terapia debe individualizarse, no es necesario realizar ajustes en la dosificación basándose únicamente en el sexo.

- **Raza**

Los resultados obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional, el cual incluyó sujetos de orígenes étnicos caucásico, negro y otros, indican que la raza no influye en la farmacocinética de la rosiglitazona.

- **Pediátricos**

El análisis farmacocinético poblacional, en el cual se incluyeron 96 pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad y 35 a 178 kg de peso corporal, sugirió que los niños y los adultos presentan una CL/F promedio similar. En la población pediátrica, la CL/F individual se encontró en el mismo intervalo que la CL/F individual de los adultos. La CL/F parece ser independiente de la edad pero, en la población pediátrica, aumentó de manera proporcional con el peso corporal.

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

Carcinogenicidad: se realizó un estudio de carcinogenicidad, de dos años de duración, en ratones Charles River CD-1, a dosis de 0.4, 1.5 y 6 mg/kg/día en la dieta (dosis más alta equivalente a aproximadamente 12 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). Durante dos años, se administraron dosis de 0.05, 0.3 y 2 mg/kg/día (dosis más alta equivalente a



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

aproximadamente 10 a 20 veces el ABC humano, a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, para ratas machos y hembras, respectivamente) a ratas Sprague-Dawley a través de una sonda bucal.

La rosiglitazona no fue carcinogénica en el ratón. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en el ratón a dosis \square 1.5 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). En las ratas, se observó un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas), a dosis \square 0.3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). Se considera que estos cambios proliferativos en ambas especies se deben a la sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

Mutagenicidad: la rosiglitazona no fue mutagénica ni clastogénica en los análisis bacterianos in vitro para mutación de genes, la prueba de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos, la prueba de micronúcleo de ratón in vivo y el análisis UDS in vivo/in vitro en la rata. En los estudios in vitro de linfoma de ratón, hubo un pequeño aumento (de casi el doble) en la mutación en presencia de activación metabólica.

Deterioro de la fertilidad: la rosiglitazona no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad de ratas machos que recibieron hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). La rosiglitazona alteró el ciclo del estro (2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) de ratas hembras, en asociación con menores concentraciones plasmáticas de progesterona y estradiol (aproximadamente 20 y 200 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente). Estos efectos no se observaron a la dosis de 0.2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). En monos, la rosiglitazona (0.6 y 4.6 mg/kg/día, aproximadamente 3 y 15 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente) disminuyó el aumento en las concentraciones séricas de estradiol, el cual tiene lugar en la fase folicular, con una reducción subsiguiente del rápido aumento (oleada) de la hormona luteinizante, concentraciones menores de progesterona en la fase luteínica y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Toxicología en Animales: hubo un aumento en el peso de los corazones de los ratones (3 mg/kg/día), ratas (5 mg/kg/día) y perros (2 mg/kg/día), debido a los tratamientos con rosiglitazona (aproximadamente 5, 22 y 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente). Las mediciones morfométricas indicaron que había hipertrofia en los tejidos ventriculares del corazón, la cual podría deberse a un aumento en el trabajo cardíaco como resultado de la expansión del volumen plasmático.

Toxicología en la Reproducción: al administrar el tratamiento con rosiglitazona, no hubo efecto alguno sobre la implantación o el embrión durante la preñez temprana en ratas, pero el tratamiento administrado durante la gestación media-tardía se asoció con muerte fetal y retraso en el crecimiento, tanto de ratas como de conejos. No se observó teratogenicidad al administrar dosis de hasta 3 mg/kg, en ratas, y 100 mg/kg, en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente). La rosiglitazona fue causante de patologías placentarias en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento administrado en las ratas, durante la gestación y a través de la lactancia, redujo el tamaño de la camada, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal, con un retraso reversible en el crecimiento después de la pubertad. En lo referente a los efectos sobre la placenta, el embrión/feto y la descendencia, la dosis que no produjo efectos fue la de 0.2 mg/kg/día, en ratas, y 15 mg/kg/día, en conejos. Estas concentraciones libres de efectos representan



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

aproximadamente 4 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos. Se ha detectado rosiglitazona y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes (véase Embarazo y Lactancia).

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Hidroxipropil metilcelulosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol 3000, glicolato sódico de almidón, dióxido de titanio, triacetina y alguno o más de los siguientes: óxidos sintéticos de hierro amarillo y rojo, así como talco.

6.2 Incompatibilidades:

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 Meses

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

6.5 Sistema Envase Cierre:

BLISTER DE PVC/FOIL DE ALUMINIO

a. Medida Dispensadora:

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

6.6 Presentaciones Aprobadas:

CONTENTIVO DE 7,14,28 Y/O 56 TABLETAS.

a. Muestras Medicas Aprobadas:

CONTENTIVA DE 7 TABLETAS RECUBIERTAS.

6.7 Conservación:

ALMACENAR EN UN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°C

6.8 Tipo de Dispensación:

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

GLAXOSMITHKLINEVENEZUELA, C.A, CALLE LUIS DE CAMOENS, N° 115-117, URB. LA TRINIDAD, CARACAS-REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APARTADO POSTAL 4641. TELEFONOS, (0058-0212) 945.21.22/FAX 943.33.33, RIF J-00021492-1 .A.

8. REPRESENTANTE:

GLAXOSMITHKLINEVENEZUELA, C.A, CALLE LUIS DE CAMOENS, N° 115-117, URB. LA TRINIDAD, CARACAS-REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APARTADO POSTAL 4641. TELEFONOS, (0058-0212) 945.21.22/FAX 943.33.33, RIF J-00021492-1

9. FABRICANTE:

GLAXOSMITHKLINEMEXICO,S.A.DE C.V

10. FABRICANTE ENVASADOR:

GLAXOSMITHKLINEMEXICO,S.A.DE C.V

11. PROPIETARIO:

SMITHKINEBEECHAM P.L.C.,INGLATERRA.

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. 31.446/10

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

29 NOVIEMBRE DE 2000

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

14 MAYO DE 2010

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

GDS 29/IPI19 (14 Agosto 2009)