



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:

AVANDARYL 4mg-2mg TABLETAS RECUBIERTAS

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada Tableta contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Rosiglitazona (como maleato)	4 mg		
Glimepirida	2 mg		

3. FORMA FARMACÉUTICA:

TABLETAS RECUBIERTAS

4. DATOS CLÍNICOS:

• CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

En combinación con Dieta y Ejercicio en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, en aquellos pacientes en quienes la monoterapia con glimepirida o rosiglitazona no proveen un control adecuado de la glicemia.

4.2 Posologías Aprobadas:

Adultos: 4mg/2mg una vez al día, con incrementos de la dosis cada 8 semanas, hasta un máximo de 8mg/8mg al día, en caso de ser necesario.

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



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

La terapia con AVANDARYL debe individualizarse en cada paciente.

AVANDARYL debe tomarse una vez al día, acompañado con alimentos.

b. Dosis Máxima Aprobada:

8mg/8mg al día

c. En caso de insuficiencia renal:

Insuficiencia renal de grado leve o moderado (ClCr de 30 a 80 ml/min)

En aquellos pacientes que no hayan recibido alguna terapia previa con sulfonilureas, la dosis inicial recomendada del componente glimepirida consiste en 1 mg. En caso de que se requiera, se deberá ajustar cuidadosamente la dosificación del componente glimepirida, con base en el control glucémico de cada paciente.

Aquellos pacientes que son transferidos de otras terapias con sulfonilureas, a un tratamiento con rosiglitazona-glimepirida, podrían experimentar un aumento en el riesgo de desarrollar hipoglucemia.

Se recomienda instituir una vigilancia adecuada (véase Advertencias y Precauciones).

En pacientes que padezcan insuficiencia renal severa (ClCr inferior a 30 ml/min), AVANDARYL debe utilizarse con precaución a una dosis inicial recomendada de 1 mg del componente glimepirida (véase Advertencias y Precauciones, Farmacocinética-Poblaciones de Pacientes Especiales).

No hay información relacionada con el uso de glimepirida en pacientes sometidos a diálisis renal (véase Advertencias y Precauciones, Sobredosis, Farmacocinética-Poblaciones de Pacientes Especiales).

d. En caso de insuficiencia hepática:

No se recomienda el uso de AVANDARYL en pacientes que padezcan insuficiencia hepática.

4.3 Vía de Administración:

Oral

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

AVANDARYL se contraindica en pacientes:

Con antecedentes de hipersensibilidad a la rosiglitazona, glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas, o cualquier otro ingrediente de la preparación.

“Pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca. Pacientes menores de 18 años de edad”.

El inicio de un tratamiento con AVANDARYL (al igual que con otros regímenes de combinación de 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:

“No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna”.

“Realizar control periódico de las pruebas de funcionalismo hepático (transaminasas), parámetros



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

hematológicos (hemoglobina, hematocrito), perfil lipídico y evaluación electrocardiográfica una vez al mes en los primeros seis meses de tratamiento”.

“Se han reportado casos de retención hídrica relacionados con expansión de volumen que ocasionan edema, por lo que puede exacerbar la insuficiencia cardiaca congestiva”.

“La administración de este producto no sustituye el empleo de la insulina en caso que se requiera, ni puede ser empleado en todas las formas de Diabetes. El reemplazo de la insulina debe hacerse lentamente. Su empleo no excluye el régimen dietético y de ejercicio. La dosis debe ser individualizada.”

"Puede ocasionar la reanudación de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina".

“Se debe tener precaución en pacientes ancianos, casos de anemia y antecedentes de enfermedad hepática o cardiaca previa”.

“Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa”.

Diabetes mellitus tipo 1

AVANDARYL sólo es eficaz en presencia de insulina, por lo cual no debe emplearse en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

Mujeres premenopáusicas anovulatorias

Como consecuencia de la capacidad que tiene la rosiglitazona de mejorar la sensibilidad a la insulina, el tratamiento con AVANDARYL, administrado a pacientes premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina (p.ej., pacientes con poliquistosis ovárica), podría reestablecer la ovulación. Estas pacientes podrían estar en riesgo de embarazo (véase Embarazo y Lactancia, Datos Preclínicos de Seguridad).

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal de grado leve o moderado (ClCr de 30 a 80 ml/min)

En aquellos pacientes que no hayan recibido alguna terapia previa con sulfonilureas, la dosis inicial recomendada del componente glimepirida consiste en 1 mg. En caso de que se requiera, se deberá ajustar cuidadosamente la dosificación del componente glimepirida, con base en el control glucémico de cada paciente.

Aquellos pacientes que son transferidos de otras terapias con sulfonilureas, a un tratamiento con rosiglitazona-glimepirida, podrían experimentar un aumento en el riesgo de desarrollar hipoglucemia. Se recomienda instituir una vigilancia adecuada (véase más adelante Regulación de las concentraciones de glucosa, Dosis y Administración).

En pacientes que padezcan insuficiencia renal severa (ClCr inferior a 30 ml/min), AVANDARYL debe utilizarse con precaución a una dosis inicial recomendada de 1 mg del componente glimepirida (véase Dosis y Administración, Farmacocinética-Poblaciones de Pacientes Especiales).

No hay información relacionada con el uso de glimepirida en pacientes sometidos a diálisis renal (véase Dosis y Administración, Sobredosis, Farmacocinética-Poblaciones de Pacientes Especiales).

Insuficiencia hepática

“No se recomienda el uso de AVANDARYL en pacientes que padezcan insuficiencia hepática”.

Cardiovasculares

La rosiglitazona, al igual que otras tiazolidindionas, es capaz de ocasionar insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes (vease efectos adversos), o exacerbar este padecimiento si ya existe. Después de iniciar un tratamiento con AVANDARYL, y después de aumentar la dosis, se deberá vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (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 cardiaca de acuerdo a los estándares actuales de manejo. Además, se



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

deberá contemplar la suspensión o la reducción posológica de AVANDARYL.

No se recomienda el uso de AVANDARYL en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El inicio de un tratamiento con AVANDARYL 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 rosiglitazona. Debido a que los pacientes que experimentan SCA se encuentran en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, y en vista del potencial de la rosiglitazona de ocasionar insuficiencia cardíaca o exacerbarla, no se recomienda iniciar un tratamiento con AVANDARYL en pacientes que experimenten algún evento coronario agudo. Aún más, se debe contemplar la suspensión del tratamiento con AVANDARYL durante la fase aguda.

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardíaca en pacientes tratados con rosiglitazona. Un análisis retrospectivo exploratorio de 42 estudios siendo, en su mayoría, estudios clínicos integrados (ECI) a corto plazo, demostró que la rosiglitazona 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 rosiglitazona frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardíaca y la administración de rosiglitazona (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.

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.

Trastornos oculares

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones posteriores a la comercialización de edema macular diabético de nueva aparición, o de agravamiento del mismo, al administrar rosiglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron 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 macular, si los pacientes notifican trastornos en su agudeza visual.

Regulación de las concentraciones de glucosa

En situaciones de estrés (p.ej., traumatismo, cirugía, infecciones), se podría producir un deterioro en la regulación de la glucemia, por lo cual es posible que se requiera realizar un cambio temporal en la dosificación del medicamento antidiabético, o la transferencia a un tratamiento con insulina, para mantener un buen control metabólico.

Si el paciente presenta factores de riesgo de hipoglucemia, incluyendo insuficiencia renal, bajo peso corporal, desnutrición o coadministración de ciertos fármacos (véase más adelante Administración con otros fármacos, Dosis y Administración, Interacciones, Farmacocinética), es posible que se requiera ajustar la dosificación de glimepirida, o de la terapia completa, durante dichas situaciones. Esto también aplica cuando surge la enfermedad durante cualquier etapa del tratamiento, o cuando cambia el estilo de vida del paciente.

Salud ósea



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

Los estudios a largo plazo muestran una mayor incidencia de fracturas óseas en pacientes que toman rosiglitazona, especialmente mujeres (véase Estudios Clínicos – Salud ósea). Se reportó que la mayoría de las fracturas se han presentado en las 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 rosiglitazona, y se debe poner atención en la valoración y mantenimiento de la salud ósea de acuerdo a los estándares actuales.

Anemia hemolítica

El tratamiento de pacientes que presentan alguna deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) con agentes pertenecientes a la clase de las sulfonilureas, podría provocar anemia hemolítica. Como la glimepirida pertenece a la clase de agentes conocidos como sulfonilureas, deberá tenerse precaución al tratar a pacientes con alguna deficiencia de G6PD y contemplarse una alternativa distinta a las sulfonilureas.

a. Precauciones de empleo:

Realizar control periódico de la prueba de funcionalismo hepático (transaminasas), parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito), perfil lipídico y evaluación electrocardiográfica una vez al mes en los primeros seis meses de tratamiento.

En pacientes ancianos, casos de anemia y antecedentes de enfermedad hepática o cardíaca previa.

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

4.6 Interacción con otros medicamentos:

“Gemfibrozil, rifampicina y trimetoprim”.

No se han realizado estudios formales para evaluar el perfil de interacciones de las tabletas de combinación de dosis fijas de AVANDARYL. Cuando se administraron de manera concomitante, no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la rosiglitazona y la glimepirida.

Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales: rosiglitazona y glimepirida.

Rosiglitazona

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 CYP2C8 y, en menor grado, por la CYP2C9.

La coadministración de rosiglitazona con inhibidores de la CYP2C8 (p.ej., gemfibrozil), ocasionó un aumento en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Como existe un riesgo potencial de aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la dosis, es posible que se requiera disminuir la dosificación de rosiglitazona cuando se coadministren inhibidores de la CYP2C9.

La coadministración de rosiglitazona con algún inductor de la CYP2C8 (p.ej., rifampicina), ocasionó una disminución en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Por tanto, se debe contemplar una vigilancia estrecha del control glucémico, así como la realización de cambios en el tratamiento de 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

diabetes, cuando se coadministran inductores de la CYP2C8.

Se ha observado que la rosiglitazona (4 mg administrados dos veces al día) no produce efectos clínicamente importantes en el perfil farmacocinético de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), los cuales se metabolizan predominantemente por la CYP3A4.

La coadministración de dosis terapéuticas de rosiglitazona no produjo efectos clínicamente significativos en 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 rosiglitazona (8 mg administrados una vez al día), durante 14 días, no alteró el perfil farmacocinético en estado estacionario de la digoxina (0.375 mg administrados una vez al día) en voluntarios sanos.

Warfarina: La administración de dosis repetidas de rosiglitazona no produjo efectos clínicamente importantes en el perfil farmacocinético 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 rosiglitazona.

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

Glimepirida

La glimepirida se metaboliza a través de la isoenzima CYP2C9. Esto debe tomarse en cuenta cuando la glimepirida se administra de manera concomitante con inductores o inhibidores de la CYP2C9.

La coadministración de glimepirida con inhibidores de la CYP2C9 (p.ej., fluconazol), ocasionó un aumento en las concentraciones plasmáticas de glimepirida. Como existe un riesgo potencial de aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la dosis (p.ej., hipoglucemia), es posible que se requiera disminuir la dosificación de glimepirida cuando se coadministran inhibidores de la CYP2C9. Al coadministrar medicamentos no antidiabéticos con glimepirida, se deberá considerar su potencial de ocasionar hipoglucemia o hiperglucemia.

4.7 Otras interacciones:

Es posible que se requiera instituir una vigilancia estrecha del control glucémico y un ajuste en la dosificación de los componentes rosiglitazona o glimepirida, cuando AVANDARYL se coadministre con inhibidores o inductores de la CYP2C8 o CYP2C9.

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

4.9 Embarazo:

Como consecuencia de la capacidad que tiene la rosiglitazona de mejorar la sensibilidad a la insulina, el tratamiento con AVANDARYL, administrado a pacientes premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina (p.ej., pacientes con poliquistosis ovárica), podría reestablecer la ovulación. Estas pacientes podrían estar en riesgo de embarazo. Durante los estudios clínicos, se ha administrado rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos se ha observado un desequilibrio hormonal, no se han observado efectos adversos significativos, durante el tratamiento con rosiglitazona, que puedan asociarse con trastornos en la menstruación. Si ocurre alguna disfunción inesperada en la menstruación, se deberán evaluar los beneficios de la continuación del tratamiento. Se ha notificado que la rosiglitazona atraviesa la placenta humana y es detectable en los tejidos fetales. No



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

hay información adecuada que respalde el uso de AVANDARYL durante el embarazo humano. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante el embarazo de las pacientes que padecen diabetes. AVANDARYL sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

4.10 Lactancia:

No hay información adecuada que respalde el uso de AVANDARYL durante la lactancia humana. Se desconoce si AVANDARYL se secreta en la leche materna durante la lactancia. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante la lactancia de las pacientes que padezcan diabetes. AVANDARYL sólo debe emplearse durante la lactancia si el beneficio potencial justifica el riesgo de que el lactante desarrolle hipoglucemia inducida por sulfonilureas.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se han realizado estudios para investigar el efecto que ejerce AVANDARYL en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Se deberá tomar en cuenta el riesgo de que el paciente desarrolle hipoglucemia, al considerar su capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

4.12 Reacciones Adversas:

“Generales: Edema, cefalea, disnea, aumento de peso, hipercolesterolemia, alopecia, aumento del apetito, rash y mialgias”.

“Cardiovasculares: Arritmia ventricular asintomática, insuficiencia cardíaca izquierda”.

“Neurológicos: Parestesia, vértigo, calambres musculares”.

“Gastrointestinales: Alteraciones gastrointestinales, Hepatotoxicidad”.

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 $\geq 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $\geq 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $\geq 1/1000$) y muy rara ($\geq 1/10,000$), con inclusión de notificaciones aisladas.

Rosiglitazona-glimepirida. Los pocos datos obtenidos a partir de un estudio clínico recién completado, demostraron que el perfil de seguridad del producto de combinación de dosis fijas, rosiglitazona-glimepirida, fue generalmente similar al que se observa con la administración concomitante de rosiglitazona y otras sulfonilureas.

Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre el perfil de efectos adversos de los componentes individuales: rosiglitazona y glimepirida.

Rosiglitazona, Datos Obtenidos de Estudios Clínicos

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 rosiglitazona. Para los efectos adversos medicamentosos relacionados con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no sirven para explicar 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



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

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

rosiglitazona en monoterapia vs. placebo Común
rosiglitazona + metformina vs. metformina Común
rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea Muy común
rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Muy común
rosiglitazona + 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 la rosiglitazona se administró en combinación con alguna sulfonilurea o con insulina.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. Anemia

rosiglitazona en monoterapia vs. placebo Común
rosiglitazona + metformina vs. metformina Común
rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea Común
rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Común
rosiglitazona + 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

rosiglitazona en monoterapia vs. placebo Común
rosiglitazona + metformina vs. metformina No común
rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea Común
rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Común
rosiglitazona + 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

rosiglitazona en monoterapia vs. placebo Común
rosiglitazona + metformina vs. metformina Común
rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea Común
rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Común
rosiglitazona + 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

rosiglitazona + metformina vs. metformina Común
rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea Común
rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Muy común
rosiglitazona + insulina vs. insulina Muy común

Los casos de hipoglucemia generalmente fueron de naturaleza leve a moderada y se relacionaron con la dosis, cuando la rosiglitazona se administró en combinación con alguna sulfonilurea o con insulina. Los pacientes que reciben rosiglitazona 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



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

la dosificación del agente concomitante.

Aumento de apetito

rosiglitazona en monoterapia vs. placebo No común

rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea No común

rosiglitazona + insulina vs. insulina No común

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar

rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea No común

rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Común

rosiglitazona + insulina vs. insulina Común

Se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, cuando se adicionó rosiglitazona (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 cardíaca fue mayor al administrar 8 mg de rosiglitazona, en comparación con la administración de 4 mg de rosiglitazona (dosis total diaria).

Eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca

rosiglitazona + insulina vs. insulina

Común

Se observó una mayor frecuencia de eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca cuando se agregó rosiglitazona al tratamiento establecido con insulina.

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardíaca en pacientes tratados con rosiglitazona. Un análisis retrospectivo, principalmente de estudios clínicos integrados a corto plazo, demostró que la rosiglitazona se asociara 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 con rosiglitazona frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardíaca y la administración de rosiglitazona.

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 rosiglitazona 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. Este hallazgo no ha sido replicado en otros estudios clínicos o epidemiológicos a largo plazo.

Trastornos gastrointestinales

Estreñimiento

rosiglitazona en monoterapia vs. placebo No común

rosiglitazona + metformina vs. metformina Común

rosiglitazona + sulfonilurea vs. sulfonilurea No común

rosiglitazona + met + SU (terapia triple) vs. met + SU Común

rosiglitazona + insulina vs. insulina No común

El estreñimiento suele ser de grado leve a moderado.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Fracturas óseas

rosiglitazona en monoterapia vs. 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

rosiglitazona en monoterapia vs. gliburida/glibenclamida Común

La mayoría de las fracturas en las mujeres recibiendo rosiglitazona se reportó en brazo, mano y pie.

Datos Obtenidos después de la Comercialización

Las categorías de frecuencia para los efectos adversos medicamentosos se asignaron con base en la frecuencia de incidencia de los efectos adversos notificados con la rosiglitazona 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 cual denotan la tasa de efectos notificados y no la frecuencia real.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica Muy raro

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar Raro

En raras ocasiones, se han recibido notificaciones posteriores a la comercialización que se relacionan con la administración de rosiglitazona como 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

Aún no se establece alguna relación causal con la rosiglitazona. Se sabe que la incidencia de anomalías hepáticas es común en los pacientes con diabetes. En un programa clínico amplio (4327 pacientes tratados con rosiglitazona), la incidencia de los aumentos en las concentraciones de ALT (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 notificaciones de efectos adversos relacionados con el sistema hepatobiliar también fue menor e igual que la del placebo (0.7%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema Muy raro

urticaria Muy raro

exantema Muy raro

prurito Muy raro

Trastornos oculares

Edema macular Muy raro

Glimepirida

Datos Obtenidos en Estudios Clínicos y después de la Comercialización

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y categoría de frecuencia de incidencia. Por lo general, las categorías de frecuencia de incidencia muy común, común y no común se determinaron a partir de datos globales de seguridad, obtenidos a partir de estudios clínicos controlados, y reflejan la diferencia en la frecuencia de incidencia entre la glimepirida y el agente comparativo, con la finalidad de estimar la porción de EAMs que podrían atribuirse a la glimepirida. Los eventos raros y muy raros se basan en datos obtenidos después de la comercialización, por lo cual denotan la tasa de efectos notificados y no la frecuencia real.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Trombocitopenia Muy raro

leucopenia Muy raro

anemia hemolítica Muy raro



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

eritrocitopenia Muy raro

granulocitopenia Muy raro

agranulocitosis Muy raro

pancitopenia Muy raro

Trastornos metabólicos y nutricionales

Hipoglucemia Común

Como resultado de la acción reductora de glucemia que posee la glimepirida, el paciente podría desarrollar hipoglucemia, cuya duración podría ser prolongada según la experiencia que se tiene con otras sulfonilureas.

Disminución en las concentraciones séricas de sodio Muy raro

Trastornos oculares

Deterioro visual Muy raro

Especialmente al iniciar el tratamiento, es posible que se presente un deterioro temporal en la visión, como resultado del cambio en las concentraciones de glucosa. Esto se debe a una alteración temporal en la turgencia y, como consecuencia, en el índice de refracción de los cristalinos. Esta alteración depende de las concentraciones de glucosa.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas Común

trastornos gastrointestinales Muy raros

Es posible que se produzcan síntomas gastrointestinales, como vómito, tensión epigástrica, llenado epigástrico, dolor abdominal y diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas Raro

disfunción hepática manifestada como colestasis, ictericia, hepatitis o insuficiencia hepática Muy raro. Se han producido notificaciones aisladas que describen una función hepática deteriorada, con inclusión de colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, en pacientes que reciben tratamiento con sulfonilureas, incluyendo glimepirida.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones alérgicas o pseudoalérgicas (prurito, urticaria o exantemas) No comunes

vasculitis alérgica Muy raro

reacciones cutáneas de fotosensibilidad Muy raros

Las reacciones leves podrían progresar y convertirse en reacciones graves, incluyendo choque anafiláctico. En caso de que un paciente presente urticaria, se deberá notificar a un médico de inmediato.

4.13 Sobredosis:

No se dispone de información concerniente a una sobredosificación con AVANDARYL. En estudios clínicos realizados en voluntarios, se ha administrado rosiglitazona a dosis orales únicas de hasta 20 mg, las cuales fueron bien toleradas.

Tratamiento:

En caso de sobredosificación, se recomienda iniciar un tratamiento complementario adecuado, según el estado clínico del paciente.

Tanto la rosiglitazona como la glimepirida exhiben un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, por lo cual no se esperaría que se depuraran mediante hemodiálisis.

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 orales

Código ATC: A10BD04

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en la formulación AVANDARYL. Los siguientes datos representan hallazgos obtenidos en estudios realizados con rosiglitazona o glimepirida de manera individual.

Rosiglitazona

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 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 dos 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 dos 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 produjo efectos en 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 al



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

administrar la dosis de 0.2 mg/kg/día (aproximadamente tres 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 (véanse Advertencias y Precauciones, Embarazo y Lactancia).

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 del componente rosiglitazona de AVANDARYL, respectivamente). Las mediciones morfométricas indicaron que había una 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 se observó efecto alguno en 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 del componente rosiglitazona de AVANDARYL, 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 en el crecimiento reversible después de la pubertad. En lo referente a los efectos en 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 aproximadamente 4 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos del componente rosiglitazona de AVANDARYL. Se ha detectado rosiglitazona y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes (véase Embarazo y Lactancia).

Glimepirida

La administración de glimepirida a ratas no pareció ejercer efectos en la fertilidad, trabajo de parto o parto. Los fetos que nacieron por cesárea tuvieron un crecimiento ligeramente retardado. En la descendencia con nacimientos prematuros, cuyas madres habían sido tratadas con dosis altas, se observaron anomalías del húmero, fémur, hombros y articulación coxofemoral. La administración oral en la fase tardía del embarazo, durante la lactancia, o en ambos casos, dio como resultado un aumento en el número de muertes fetales y deformidades en los miembros. Se presentaron malformaciones (por ejemplo, malformaciones oculares, cisuras o surcos y anomalías en los huesos) en ratas y conejos. En los conejos hubo un aumento en el número de abortos y muertes intrauterinas (véase Embarazo y Lactancia).

Los hallazgos sobre toxicología en la reproducción podrían relacionarse con la acción farmacodinámica de la glimepirida. La glimepirida se excreta en la leche de ratas lactantes. Este fármaco es ingerido por la descendencia a través de la leche materna. En ratas lactantes, su administración a dosis elevadas ocasiona hipoglucemia en las ratas jóvenes que se alimentan de la leche materna (véase Embarazo y Lactancia).



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

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Glicolato sódico de almidón, hipromelosa, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogol (polietilenglicol), óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

6.2 Incompatibilidades:

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 meses

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Almacenar en un lugar seco a una temperatura inferior a 30°C.

6.5 Sistema Envase Cierre:

Blister de PVC-PVDC/FOIL de Aluminio

a. Medida Dispensadora:

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

6.6 Presentaciones Aprobadas:

Contentivo de 7,14 y/o 28 Tabletas Recubiertas, en Estuche de Carton.

a. Muestras Medicas Aprobadas:

Blister Contentivo de 7 Tabletas Recubiertas en Estuche de Carton.

6.7 Conservación:

Almacenar en un lugar seco a una temperatura inferior a 30°C.

6.8 Tipo de Dispensación:

Con prescripcion Facultativa

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



**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

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:

GlaxoSmithKline INC., Canada

10. FABRICANTE ENVASADOR:

GlaxoSmithKline INC., Canada

11. PROPIETARIO:

GlaxoSmithKline, USA

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F.37.351

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

25 Junio 2008

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

GDS19/IP118/14 Agosto2009