

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDIA 2 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene una cantidad de maleato de rosiglitazona correspondiente a 2 mg de rosiglitazona.

### Excipiente

Contiene lactosa (aproximadamente 108 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

### Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa que llevan la inscripción "GSK" en una cara y "2" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rosiglitazona está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

#### en **monoterapia**

- en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control insuficiente con dieta y ejercicio en los que el tratamiento con metformina se considera inadecuado, por existir contraindicaciones o intolerancia.

#### en **doble terapia oral** en combinación con

- metformina, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina
- una sulfonilurea, sólo en pacientes con intolerancia a metformina o para los que metformina está contraindicada, con control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento en monoterapia con una sulfonilurea.

#### en **triple terapia oral** en combinación con

- metformina y una sulfonilurea, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con rosiglitazona se suele iniciar con 4 mg/día. Esta posología se puede incrementar hasta 8 mg/día después de ocho semanas si se precisa un mayor control de la glucemia. En pacientes a los que se administra rosiglitazona en combinación con una sulfonilurea, se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Rosiglitazona se puede administrar en una o dos tomas diarias.

Rosiglitazona se puede tomar con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4 Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y, por tanto, rosiglitazona se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se debe utilizar rosiglitazona en pacientes con insuficiencia hepática.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el empleo de rosiglitazona en pacientes menores de 10 años. Existen datos limitados sobre el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona en niños y adolescentes de edades entre 10 y 17 años (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos disponibles no confirman la eficacia en la población pediátrica, por lo que no se recomienda su uso.

### **4.3 Contraindicaciones**

La utilización de rosiglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a rosiglitazona o a alguno de los excipientes
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (clases I a IV de la NYHA)
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- insuficiencia hepática
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca**

Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Se debe evaluar de forma individual la posible contribución de la retención de líquidos al aumento de peso, ya que el aumento de peso rápido y excesivo se ha notificado muy raramente como un signo de retención de líquidos. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardíaca, en todos los pacientes, especialmente en aquéllos que reciben terapia en combinación con insulina o sulfonilurea, aquéllos con riesgo de insuficiencia cardíaca y aquéllos con reserva cardíaca reducida. Se recomienda intensificar la monitorización del paciente si se administra rosiglitazona en combinación con metformina e insulina. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardíaca.

También se ha notificado más frecuentemente insuficiencia cardíaca en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca; además, se han notificado más frecuentemente edema e insuficiencia cardíaca en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se deben tomar precauciones en pacientes mayores de 75 años debido a la experiencia limitada en este grupo de pacientes. Dado que los AINEs y la rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.

### **Combinación con insulina**

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con insulina. La insulina y la rosiglitazona están ambas asociadas con la retención de líquidos, por lo que su administración conjunta puede aumentar el riesgo de edema y podría aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica. Sólo en circunstancias excepcionales y bajo un control estricto se puede tratar con insulina a pacientes que ya estén tomando rosiglitazona.

### **Isquemia miocárdica**

Un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, indicó que el tratamiento con rosiglitazona podría estar asociado a un aumento del riesgo de eventos de isquemia miocárdica. Sin embargo, en su totalidad, los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes (ver sección 4.8). Existen datos limitados de ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica. Por ello, como medida de precaución, no se recomienda el uso de rosiglitazona en estos pacientes, particularmente en aquellos con síntomas de isquemia miocárdica.

### **Síndrome Coronario Agudo (SCA)**

Los pacientes con SCA no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados con rosiglitazona. Por consiguiente, dada la posibilidad de que dichos pacientes desarrollen insuficiencia cardiaca, no debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes que tengan un evento coronario agudo, y si el tratamiento estuviera previamente instaurado, debe interrumpirse durante la fase aguda del evento coronario (ver sección 4.3).

### **Monitorización de la función hepática**

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular durante el uso post-comercialización (ver sección 4.8). La experiencia en el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con enzimas hepáticas elevadas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) es limitada. Por tanto, se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona y posteriormente, cada cierto tiempo, según el criterio clínico. No debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con niveles basales elevados de enzimas hepáticas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con rosiglitazona, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de tres veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con rosiglitazona se debe basar en el juicio clínico hasta que se disponga de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento.

### **Trastornos oculares**

Durante la fase post-comercialización se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidindionas, incluyendo rosiglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron además edema periférico. No se ha establecido si existe una relación directa entre la administración de rosiglitazona y la aparición de edema macular, pero los médicos deben considerar el diagnóstico de edema macular en el caso de pacientes que notifiquen alteraciones en la agudeza visual, y en dichos casos se debe considerar una revisión apropiada por el oftalmólogo.

### **Aumento de peso**

En ensayos clínicos con rosiglitazona hubo evidencia de aumento de peso dosis-dependiente, que fue mayor cuando se utilizó en combinación con insulina. Por tanto, el peso debe monitorizarse rigurosamente dado que su aumento puede ser el resultado de la retención de líquidos, que podría estar asociada a insuficiencia cardiaca.

### **Anemia**

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina dosis-dependiente. En pacientes con niveles de hemoglobina bajos antes de comenzar el tratamiento, existe un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el tratamiento con rosiglitazona.

### **Hipoglucemia**

Los pacientes que reciban rosiglitazona como terapia oral de combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden presentar riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco usado en combinación y la intensificación de la monitorización del paciente.

### **Triple terapia oral**

El tratamiento con rosiglitazona en la triple terapia oral, en combinación con metformina y una sulfonilurea, podría estar asociado con un aumento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca, así como hipoglucemia (ver sección 4.8). Se recomienda intensificar la monitorización del paciente, pudiendo ser necesario el ajuste de la dosis de la sulfonilurea administrada. En la decisión de iniciar el tratamiento con triple terapia oral debe considerarse la alternativa de cambiar el tratamiento a insulina.

### **Trastornos óseos**

Ensayos a largo plazo muestran un aumento de la incidencia de fracturas óseas en los pacientes, especialmente en las mujeres, tratados con rosiglitazona (ver sección 4.8). La mayoría de las fracturas han ocurrido en las extremidades superiores y en las extremidades distales inferiores. En mujeres, este aumento de la incidencia se detectó después del primer año de tratamiento y persistió durante tratamientos a largo plazo. Se debe tener en cuenta el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes tratados con rosiglitazona, especialmente en pacientes mujeres.

### **Otros**

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con alteraciones menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentaban anovulación debido a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo y si una paciente desea quedarse embarazada o se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6).

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina). Se deberá monitorizar rigurosamente la glucemia. Se debe considerar el ajuste de la dosis de rosiglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de AVANDIA contienen lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, mientras que el CYP2C9 representa una vía minoritaria.

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una

reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

La administración conjunta de rosiglitazona y rifampicina (un inductor del CYP2C8) tuvo como resultado una reducción del 66% en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. No puede ser descartado que otros inductores (por ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) también puedan afectar a la exposición a rosiglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

No se prevén interacciones clínicamente significativas con inhibidores o sustratos del CYP2C9.

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales metformina, glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante. El consumo moderado de alcohol, junto con rosiglitazona, no modifica el control de la glucemia.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina (sustrato del CYP2C9), ni con los sustratos del CYP3A4 nifedipino, etinilestradiol o noretindrona, después de la administración conjunta con rosiglitazona.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se ha notificado que rosiglitazona atraviesa la placenta humana y que se detecta en tejidos fetales. No existen datos suficientes sobre la utilización de rosiglitazona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rosiglitazona durante el embarazo.

Se ha detectado rosiglitazona en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al fármaco. Por tanto, no se debe utilizar rosiglitazona en mujeres en periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de AVANDIA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### **Datos de ensayos clínicos**

Las reacciones adversas para cada tratamiento se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas durante la revisión de los ensayos clínicos en los que han participado más de 5.000 pacientes tratados con rosiglitazona. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan por frecuencia decreciente para el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos de ensayos clínicos**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa según el tratamiento			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
leucopenia			Frecuentes	
trombocitopenia			Frecuentes	
granulocitopenia				Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
hipertrigliceridemia	Frecuentes		Frecuentes	
hiperlipidemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
aumento de peso	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
aumento de apetito	Frecuentes		Poco frecuentes	
hipoglucemia		Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
mareos*		Frecuentes	Frecuentes	
dolor de cabeza*				Frecuentes
<b>Trastornos cardiacos</b>				
insuficiencia cardiaca <sup>2</sup>		Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
isquemia cardiaca <sup>3*</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
fracturas óseas <sup>4</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	
mialgia*				Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
edema	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes

RSG: Rosiglitazona en monoterapia; RSG + MET: Rosiglitazona con metformina; RSG + SU: Rosiglitazona con sulfonilurea; RSG + MET + SU: Rosiglitazona con metformina y sulfonilurea

\* Para estos acontecimientos, la categoría de la frecuencia de la incidencia basal en el grupo placebo en los ensayos clínicos es “frecuentes”.

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble y triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto de LDL-colesterol (LDLc) como de HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de colesterol total:HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La

incidencia de insuficiencia cardíaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Además, un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

<sup>3</sup> En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca fue superior en los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,00 %), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (1,53%) [hazard ratio (HR) 1,30 (intervalo de confianza (IC) 95% 1,004-1,69)]. El riesgo fue mayor cuando se añadió rosiglitazona a tratamientos insulínicos ya instaurados, así como en pacientes que recibían nitratos para una cardiopatía isquémica conocida. En una actualización de este análisis retrospectivo que incluyó 10 estudios más que cumplían los criterios de inclusión, pero que no estaban disponibles en el momento del análisis original, la incidencia global de los eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,21%), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (2,08%) [HR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. En un estudio prospectivo de eventos cardiovasculares (seguimiento medio de 5,5 años) la variable primaria de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue similar en el grupo de rosiglitazona y en el grupo de los comparadores activos [HR 0,99 (IC 95% 0,85-1,16)]. Otros dos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados (9.620 pacientes, duración de cada estudio > 3 años), en los que se comparó rosiglitazona frente a otros medicamentos antidiabéticos orales autorizados o placebo, no han confirmado ni excluido el potencial riesgo de isquemia cardíaca. En su conjunto, los datos disponibles relativos al riesgo de isquemia cardíaca no son concluyentes.

<sup>4</sup> Estudios a largo plazo muestran un aumento en la incidencia de fractura ósea en pacientes, especialmente mujeres, en tratamiento con rosiglitazona. En un estudio en monoterapia, la incidencia en mujeres tratadas con rosiglitazona fue un 9,3% (2,7 pacientes por cada 100 pacientes-año) frente a un 5,1% (1,5 pacientes por cada 100 pacientes-año) con metformina o un 3,5% (1,3 pacientes por cada 100 pacientes-año) con glibenclamida. En otro estudio a largo plazo, hubo un aumento de la incidencia de fractura ósea en los pacientes del grupo de combinación con rosiglitazona respecto al comparador activo [8,3% vs 5,3%, razón de riesgos 1,57 (IC 95% 1,26-1,97)]. El riesgo de fractura pareció ser mayor en mujeres en relación al control [11,5% vs 6,3%, razón de riesgos 1,82 (95% IC 1,37-2,41)], que en varones en relación al control [5,3% vs 4,3%, razón de riesgos 1,23 (95% IC 0,85-1,77)]. Se necesitan más datos para determinar si existe un aumento de riesgo de fractura en varones tras un periodo largo de seguimiento. La mayoría de las fracturas ocurrieron en las extremidades superiores y las extremidades distales inferiores (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos doble ciego con rosiglitazona, la incidencia de elevación de ALT por encima de tres veces el límite superior de la normalidad fue igual a la registrada con placebo (0,2%) y menor que con comparadores activos (0,5% metformina/sulfonilureas). La incidencia total de reacciones adversas hepatobiliares fue < 1,5% en cualquier grupo tratado y similar a la registrada con placebo.

#### **Datos post-comercialización**

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas).



**Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para rosiglitazona a partir de los datos post-comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
incremento de peso rápido y excesivo	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)</b>	
reacción anafiláctica	Muy raras
<b>Trastornos oculares</b>	
edema macular	Raras
<b>Trastornos cardíacos</b>	
insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar	Raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
disfunción hepatocelular, evidenciada principalmente por la elevación de las enzimas hepáticas <sup>5</sup>	Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver Trastornos del sistema inmunológico)</b>	
angioedema	Muy raras
reacciones de la piel (por ejemplo urticaria, prurito y exantema)	Muy raras

<sup>5</sup> Se han notificado casos raros de elevación de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Se han notificado casos muy raros con desenlace fatal.

#### 4.9 Sobredosis

Los datos sobre la sobredosis en humanos son limitados. Durante los ensayos clínicos con voluntarios se administró rosiglitazona a dosis orales únicas de hasta 20 mg, que se toleraron bien.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. La rosiglitazona se une en una elevada proporción a las proteínas y no se elimina con la hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos hipoglucemiantes orales; tiazolidindionas, código ATC: A10BG02

Rosiglitazona es un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), y es un antidiabético de la clase de las tiazolidindionas. Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

#### Datos preclínicos

El efecto antidiabético de la rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, la rosiglitazona preserva la función de la célula  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. La rosiglitazona no estimula la secreción pancreática de insulina ni induce hipoglucemia en las ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato), con gran

afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble, mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

### **Datos de ensayos clínicos**

El efecto terapéutico hipoglucemiante es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones tanto en los niveles de glucosa en ayunas como en los de glucosa post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudios mecanísticos se observó que el aumento de peso se debía predominantemente a un incremento en la grasa subcutánea, con disminución en la grasa visceral e intra-hepática.

Consistente con el mecanismo de acción, rosiglitazona disminuye la resistencia a la insulina y mejora la función de la célula  $\beta$  pancreática. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. La doble terapia oral de rosiglitazona con sulfonilurea o metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 debido a que sus mecanismos de acción son diferentes pero complementarios.

En estudios con una duración máxima de tres años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No se han completado estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

Se ha realizado un ensayo clínico controlado con comparador activo (hasta 8 mg diarios de rosiglitazona o hasta 2.000 mg diarios de metformina) de 24 semanas de duración en 197 niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2. Se observó una mejora estadísticamente significativa de los niveles basales de HbA1c sólo en el grupo tratado con metformina. Rosiglitazona fracasó en demostrar no-inferioridad frente a metformina. Tras el tratamiento con rosiglitazona no se observó ningún nuevo problema de seguridad en niños y adolescentes en comparación con pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas  $> 10,0$  mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con

metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

Tratamiento aleatorizado†	Dosis media (DM) al final del tratamiento aleatorizado
Rosiglitazona (SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurea (tratamiento previo metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (tratamiento previo sulfonilurea)	1995,5 (682,6) mg

\*Dosis efectiva relativa similar (por ej. aproximadamente la mitad de la dosis máxima) para otras sulfonilureas (glibenclamida y glicazida).

†Pacientes que tomaron los tratamientos designados de forma aleatoria en combinación con el tratamiento previo correcto y con datos evaluables.

No hubo diferencias en el número de eventos de la variable principal adjudicada para rosiglitazona (321/2.220) vs el control activo (323/2.227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), alcanzando el criterio de no inferioridad predefinido de 1,20 ( $p$  de no inferioridad = 0,02). HR e IC para las variables secundarias fueron: muerte por cualquier causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Eventos Cardíacos Adversos Mayores – muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), muerte cardiovascular (HR 0,84, IC 0,59-1,18), infarto agudo de miocardio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e ictus (HR 0,72, IC 0,49-1,06). En un sub-estudio a los 18 meses del tratamiento con rosiglitazona en doble terapia con metformina o sulfonilurea, la reducción de HbA1c fue “no inferior” a la del tratamiento combinado de sulfonilurea y metformina. En el análisis final a los 5 años, se observó una reducción media ajustada al valor basal de HbA1c del 0,14% en pacientes tratados con metformina a los que se les añadió rosiglitazona durante el tratamiento aleatorizado a doble terapia combinada, vs un incremento del 0,17% en pacientes que tomaban metformina y se les añadió sulfonilurea ( $p < 0,0001$  para diferencia de tratamientos). Se observó una reducción media ajustada de HbA1c del 0,24% en pacientes tratados con sulfonilurea a los que se les añadió rosiglitazona, vs una reducción de HbA1c del 0,10% para pacientes que tomaban sulfonilurea y se les añadió metformina ( $p = 0,0083$  para la diferencia entre tratamientos). Hubo un incremento significativo de insuficiencia cardíaca (mortal y no mortal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) y fracturas óseas (razón de riesgos 1,57, IC 1,26-1,97) en tratamientos que contenían rosiglitazona comparados con el control activo (ver secciones 4.4 y 4.8). Se retiraron un total de 564 pacientes por causas cardiovasculares que representaban el 12,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona y el 13% de los pacientes control; lo cual supone el 7,2% de pacientes-año perdidos para seguimiento de eventos cardiovasculares y el 2,0% de pacientes-año perdidos para seguimiento de mortalidad por cualquier causa.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 ó de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente una hora después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

Cuando se administra rosiglitazona con los alimentos, no se altera la exposición global (AUC), pero disminuye ligeramente la  $C_{max}$  (aprox. 20 a 28%) y se retrasa el  $t_{max}$  (aprox. 1,75 h) en relación con la administración en ayunas. Estos ligeros cambios no tienen relevancia clínica y, por tanto, no es necesario administrar rosiglitazona en un momento concreto en relación con las comidas. El incremento del pH gástrico no influye en la absorción de rosiglitazona.

### Distribución

El volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 litros en voluntarios sanos. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de

la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### **Metabolismo**

Rosiglitazona se metaboliza de manera amplia; el compuesto precursor se elimina después de su transformación. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación y la hidroxilación, seguidas de la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. La contribución del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) a la actividad antidiabética global de rosiglitazona no ha sido completamente dilucidada en el hombre y no se puede descartar que el metabolito pueda contribuir a la actividad. Sin embargo, esto no implica ningún problema de seguridad para los pacientes diabéticos en general ni en situaciones especiales ya que rosiglitazona está contraindicada en insuficiencia hepática y los ensayos clínicos de fase III incluyeron un número considerable de pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza fundamentalmente por el CYP2C8, con una contribución menor del CYP2C9.

Rosiglitazona no inhibe de forma significativa las isoformas CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ó 4A del citocromo P450 en condiciones *in vitro*; por eso, es poco probable que ocurran interacciones significativas a nivel metabólico con los compuestos metabolizados por estas enzimas. Rosiglitazona mostró una inhibición *in vitro* moderada del CYP2C8 (CI<sub>50</sub> 18 µM) y baja del CYP2C9 (CI<sub>50</sub> 50 µM) (ver sección 4.5). En un estudio de interacciones *in vivo* con warfarina se observó que rosiglitazona no interacciona con sustratos del CYP2C9 *in vivo*.

### **Eliminación**

El aclaramiento plasmático total de rosiglitazona es aproximadamente 3 l/h y la semivida de eliminación terminal de rosiglitazona es aproximadamente de 3 a 4 horas. No existe evidencia de acumulación inesperada de rosiglitazona, después de administrarse una o dos veces al día. La vía principal de eliminación es la urinaria: cerca de dos tercios de la dosis se eliminan por esta vía, mientras que la eliminación fecal representa un 25%. No se excreta el fármaco inalterado en orina o heces. La semivida de eliminación terminal del marcaje radiactivo fue aproximadamente de 130 horas indicando que la eliminación de metabolitos es muy lenta. Se espera una acumulación de metabolitos en plasma después de dosis repetidas, especialmente del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato), para el que se prevé una acumulación 8 veces superior.

### **Poblaciones especiales**

Sexo: al efectuar un análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se advirtieron diferencias considerables en la farmacocinética de la rosiglitazona entre ambos sexos.

Pacientes de edad avanzada: al efectuar el análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se apreció que la edad afectara significativamente a la farmacocinética de rosiglitazona.

Niños y adolescentes: en el análisis farmacocinético poblacional que incluía a 96 pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad y peso entre 35 y 178 kg se estimó un valor medio del aclaramiento aparente (CL/F) similar en niños y adultos. El CL/F individual en la población pediátrica se encontraba dentro del mismo intervalo que los valores individuales en adultos. El CL/F aparentemente era independiente de la edad, pero aumentó con el peso en la población pediátrica.

Insuficiencia hepática: en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de la C<sub>max</sub> libre y AUC resultaron 2 y 3 veces mayores que en sujetos normales. Se observó una gran variabilidad inter-individuo, con una diferencia entre pacientes de 7 veces en el valor de AUC libre.

Insuficiencia renal: no se observa ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de rosiglitazona en enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal sometidos a diálisis crónica.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en estudios con animales con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: aumento del volumen plasmático acompañado de un descenso en los parámetros de la serie roja y un aumento en el peso del corazón. También se observaron aumentos en el peso del hígado, en los niveles plasmáticos de ALT (sólo en el perro) y en el tejido adiposo. Se han observado efectos similares con otras tiazolidindionas.

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de rosiglitazona a ratas durante la fase intermedia o final de la gestación se asoció con muerte fetal y retraso del desarrollo del feto. Además, rosiglitazona inhibió la síntesis de progesterona y estradiol en el ovario y disminuyó los niveles plasmáticos de estas hormonas, dando lugar a efectos sobre los ciclos estro/menstruales y la fertilidad (ver sección 4.4).

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con rosiglitazona a una dosis 200 veces superior a la dosis farmacológicamente activa, incrementó el número de tumores en el colon. La relevancia de este hallazgo es desconocida. Sin embargo, rosiglitazona promovió la diferenciación y reversión *in vitro* de los cambios mutagénicos en células humanas de cáncer de colon. Además, rosiglitazona no resultó ser genotóxica en una batería de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* y no hubo evidencia de tumores de colon en estudios con rosiglitazona, en dos especies de roedores, realizados durante toda la vida del animal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón de sodio (Tipo A)

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular (Rosa Opadry OY-L-24802):

Hipromelosa 6cP

Dióxido de titanio E171

Macrogol 3000

Lactosa monohidrato

Triacetato de glicerol

Óxido de hierro rojo E172.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envases blíster opacos (PVC/aluminio). 56, 112, 168 ó 180 comprimidos recubiertos con película ó 56 comprimidos recubiertos con película, envase con dosis unitarias.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/137/002-004, EU/1/00/137/013, EU/1/00/137/016

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 julio 2000

Fecha de la última renovación: 11 julio 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDIA 4 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene una cantidad de maleato de rosiglitazona correspondiente a 4 mg de rosiglitazona

### Excipiente

Contiene lactosa (aproximadamente 105 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

### Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color naranja que llevan la inscripción "GSK" en una cara y "4" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rosiglitazona está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

#### en **monoterapia**

- en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control insuficiente con dieta y ejercicio en los que el tratamiento con metformina se considera inadecuado, por existir contraindicaciones o intolerancia.

#### en **doble terapia oral** en combinación con

- metformina, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina
- una sulfonilurea, sólo en pacientes con intolerancia a metformina o para los que metformina está contraindicada, con control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento en monoterapia con una sulfonilurea.

#### en **triple terapia oral** en combinación con

- metformina y una sulfonilurea, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con rosiglitazona se suele iniciar con 4 mg/día. Esta posología se puede incrementar hasta 8 mg/día después de ocho semanas si se precisa un mayor control de la glucemia. En pacientes a los que se administra rosiglitazona en combinación con una sulfonilurea, se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Rosiglitazona se puede administrar en una o dos tomas diarias.

Rosiglitazona se puede tomar con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4 Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y, por tanto, rosiglitazona se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se debe utilizar rosiglitazona en pacientes con insuficiencia hepática.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el empleo de rosiglitazona en pacientes menores de 10 años. Existen datos limitados sobre el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona en niños y adolescentes de edades entre 10 y 17 años (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos disponibles no confirman la eficacia en la población pediátrica, por lo que no se recomienda su uso.

### **4.3 Contraindicaciones**

La utilización de rosiglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a rosiglitazona o a alguno de los excipientes
- insuficiencia cardiaca o historia de insuficiencia cardiaca (clases I a IV de la NYHA)
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- insuficiencia hepática
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca**

Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Se debe evaluar de forma individual la posible contribución de la retención de líquidos al aumento de peso, ya que el aumento de peso rápido y excesivo se ha notificado muy raramente como un signo de retención de líquidos. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardiaca, en todos los pacientes, especialmente en aquéllos que reciben terapia en combinación con insulina o sulfonilurea, aquéllos con riesgo de insuficiencia cardiaca y aquéllos con reserva cardiaca reducida. Se recomienda intensificar la monitorización del paciente si se administra rosiglitazona en combinación con metformina e insulina. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardiaca.

También se ha notificado más frecuentemente insuficiencia cardiaca en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca; además, se han notificado más frecuentemente edema e insuficiencia cardiaca en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se deben tomar precauciones en pacientes mayores de 75 años debido a la experiencia limitada en este grupo de pacientes. Dado que los AINEs y la rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.



### **Combinación con insulina**

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con insulina. La insulina y la rosiglitazona están ambas asociadas con la retención de líquidos, por lo que su administración conjunta puede aumentar el riesgo de edema y podría aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica. Sólo en circunstancias excepcionales y bajo un control estricto se puede tratar con insulina a pacientes que ya estén tomando rosiglitazona.

### **Isquemia miocárdica**

Un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, indicó que el tratamiento con rosiglitazona podría estar asociado a un aumento del riesgo de eventos de isquemia miocárdica. Sin embargo, en su totalidad, los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica en su no son concluyentes (ver sección 4.8). Existen datos limitados de ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica. Por ello, como medida de precaución, no se recomienda el uso de rosiglitazona en estos pacientes, particularmente en aquellos con síntomas de isquemia miocárdica.

### **Síndrome Coronario Agudo (SCA)**

Los pacientes con SCA no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados con rosiglitazona. Por consiguiente, dada la posibilidad de que dichos pacientes desarrollen insuficiencia cardíaca, no debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes que tengan un evento coronario agudo, y si el tratamiento estuviera previamente instaurado, debe interrumpirse durante la fase aguda del evento coronario (ver sección 4.3).

### **Monitorización de la función hepática**

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular durante el uso post-comercialización (ver sección 4.8). La experiencia en el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con enzimas hepáticas elevadas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) es limitada. Por tanto, se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona y posteriormente, cada cierto tiempo, según el criterio clínico. No debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con niveles basales elevados de enzimas hepáticas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con rosiglitazona, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de tres veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con rosiglitazona se debe basar en el juicio clínico hasta que se disponga de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento.

### **Trastornos oculares**

Durante la fase post-comercialización se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidindionas, incluyendo rosiglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron además edema periférico. No se ha establecido si existe una relación directa entre la administración de rosiglitazona y la aparición de edema macular, pero los médicos deben considerar el diagnóstico de edema macular en el caso de pacientes que notifiquen alteraciones en la agudeza visual, y en dichos casos se debe considerar una revisión apropiada por el oftalmólogo.

### **Aumento de peso**

En ensayos clínicos con rosiglitazona hubo evidencia de aumento de peso dosis-dependiente, que fue mayor cuando se utilizó en combinación con insulina. Por tanto, el peso debe monitorizarse rigurosamente dado que su aumento puede ser el resultado de la retención de líquidos, que podría estar asociada a insuficiencia cardíaca.

### **Anemia**

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina dosis-dependiente. En pacientes con niveles de hemoglobina bajos antes de comenzar el tratamiento, existe un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el tratamiento con rosiglitazona.

### **Hipoglucemia**

Los pacientes que reciban rosiglitazona como terapia oral de combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden presentar riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco usado en combinación y la intensificación de la monitorización del paciente.

### **Triple terapia oral**

El tratamiento con rosiglitazona en la triple terapia oral, en combinación con metformina y una sulfonilurea, podría estar asociado con un aumento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca, así como hipoglucemia (ver sección 4.8). Se recomienda intensificar la monitorización del paciente, pudiendo ser necesario el ajuste de la dosis de la sulfonilurea administrada. En la decisión de iniciar el tratamiento con triple terapia oral debe considerarse la alternativa de cambiar el tratamiento a insulina.

### **Trastornos óseos**

Ensayos a largo plazo muestran un aumento de la incidencia de fracturas óseas en los pacientes, especialmente en las mujeres, tratados con rosiglitazona (ver sección 4.8). La mayoría de las fracturas han ocurrido en las extremidades superiores y en las extremidades distales inferiores. En mujeres, este aumento de la incidencia se detectó después del primer año de tratamiento y persistió durante tratamientos a largo plazo. Se debe tener en cuenta el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes tratados con rosiglitazona, especialmente en pacientes mujeres.

### **Otros**

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con alteraciones menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentaban anovulación debido a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo y si una paciente desea quedarse embarazada o se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6).

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina). Se deberá monitorizar rigurosamente la glucemia. Se debe considerar el ajuste de la dosis de rosiglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de AVANDIA contienen lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, mientras que el CYP2C9 representa una vía minoritaria.

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una

reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

La administración conjunta de rosiglitazona y rifampicina (un inductor del CYP2C8) tuvo como resultado una reducción del 66% en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. No puede ser descartado que otros inductores (por ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) también puedan afectar a la exposición a rosiglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

No se prevén interacciones clínicamente significativas con inhibidores o sustratos del CYP2C9.

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales metformina, glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante. El consumo moderado de alcohol, junto con rosiglitazona, no modifica el control de la glucemia.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina (sustrato del CYP2C9), ni con los sustratos del CYP3A4 nifedipino, etinilestradiol o noretindrona, después de la administración conjunta con rosiglitazona.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se ha notificado que rosiglitazona atraviesa la placenta humana y que se detecta en tejidos fetales. No existen datos suficientes sobre la utilización de rosiglitazona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rosiglitazona durante el embarazo.

Se ha detectado rosiglitazona en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al fármaco. Por tanto, no se debe utilizar rosiglitazona en mujeres en periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de AVANDIA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### **Datos de ensayos clínicos**

Las reacciones adversas para cada tratamiento se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas durante la revisión de los ensayos clínicos en los que han participado más de 5.000 pacientes tratados con rosiglitazona. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan por frecuencia decreciente para el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos de ensayos clínicos**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa según el tratamiento			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
leucopenia			Frecuentes	
trombocitopenia			Frecuentes	
granulocitopenia				Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
hipertrigliceridemia	Frecuentes		Frecuentes	
hiperlipidemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
aumento de peso	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
aumento de apetito	Frecuentes		Poco frecuentes	
hipoglucemia		Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
mareos*		Frecuentes	Frecuentes	
dolor de cabeza*				Frecuentes
<b>Trastornos cardíacos</b>				
insuficiencia cardíaca <sup>2</sup>		Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
isquemia cardíaca <sup>3*</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
fracturas óseas <sup>4</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	
mialgia*				Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
edema	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes

RSG: Rosiglitazona en monoterapia; RSG + MET: Rosiglitazona con metformina; RSG + SU: Rosiglitazona con sulfonilurea; RSG + MET + SU: Rosiglitazona con metformina y sulfonilurea

\* Para estos acontecimientos, la categoría de la frecuencia de la incidencia basal en el grupo placebo en los ensayos clínicos es “frecuentes”.

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble y triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto de LDL-colesterol (LDLc) como de HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria

total). La incidencia de insuficiencia cardíaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardíaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Además, un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

<sup>3</sup> En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca fue superior en los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,00 %), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (1,53%) [hazard ratio (HR) 1,30 (intervalo de confianza (IC) 95% 1,004-1,69)]. El riesgo fue mayor cuando se añadió rosiglitazona a tratamientos insulínicos ya instaurados, así como en pacientes que recibían nitratos para una cardiopatía isquémica conocida. En una actualización de este análisis retrospectivo que incluyó 10 estudios más que cumplían los criterios de inclusión, pero que no estaban disponibles en el momento del análisis original, la incidencia global de los eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,21%), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (2,08%) [HR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. En un estudio prospectivo de eventos cardiovasculares (seguimiento medio de 5,5 años) la variable primaria de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue similar en el grupo de rosiglitazona y en el grupo de los comparadores activos [HR 0,99 (IC 95% 0,85-1,16)]. Otros dos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados (9.620 pacientes, duración de cada estudio > 3 años), en los que se comparó rosiglitazona frente a otros medicamentos antidiabéticos orales autorizados o placebo, no han confirmado ni excluido el potencial riesgo de isquemia cardíaca. En su conjunto, los datos disponibles relativos al riesgo de isquemia cardíaca no son concluyentes.

<sup>4</sup> Estudios a largo plazo muestran un aumento en la incidencia de fractura ósea en pacientes, especialmente mujeres, en tratamiento con rosiglitazona. En un estudio en monoterapia, la incidencia en mujeres tratadas con rosiglitazona fue un 9,3% (2,7 pacientes por cada 100 pacientes-año) frente a un 5,1% (1,5 pacientes por cada 100 pacientes-año) con metformina o un 3,5% (1,3 pacientes por cada 100 pacientes-año) con glibenclamida. En otro estudio a largo plazo, hubo un aumento de la incidencia de fractura ósea en los pacientes del grupo de combinación con rosiglitazona respecto al comparador activo [8,3% vs 5,3%, razón de riesgos 1,57 (IC 95% 1,26-1,97)]. El riesgo de fractura pareció ser mayor en mujeres en relación al control [11,5% vs 6,3%, razón de riesgos 1,82 (95% IC 1,37-2,41)], que en varones en relación al control [5,3% vs 4,3%, razón de riesgos 1,23 (95% IC 0,85-1,77)]. Se necesitan más datos para determinar si existe un aumento de riesgo de fractura en varones tras un periodo largo de seguimiento. La mayoría de las fracturas ocurrieron en las extremidades superiores y las extremidades distales inferiores (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos doble ciego con rosiglitazona, la incidencia de elevación de ALT por encima de tres veces el límite superior de la normalidad fue igual a la registrada con placebo (0,2%) y menor que con comparadores activos (0,5% metformina/sulfonilureas). La incidencia total de reacciones adversas hepatobiliares fue < 1,5% en cualquier grupo tratado y similar a la registrada con placebo.

#### **Datos post-comercialización**

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas).

**Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para rosiglitazona a partir de los datos post-comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
incremento de peso rápido y excesivo	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)</b>	
reacción anafiláctica	Muy raras
<b>Trastornos oculares</b>	
edema macular	Raras
<b>Trastornos cardíacos</b>	
insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar	Raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
disfunción hepatocelular, evidenciada principalmente por la elevación de las enzimas hepáticas <sup>5</sup>	Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver Trastornos del sistema inmunológico)</b>	
angioedema	Muy raras
reacciones de la piel (por ejemplo urticaria, prurito y exantema)	Muy raras

<sup>5</sup> Se han notificado casos raros de elevación de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Se han notificado casos muy raros con desenlace fatal.

#### 4.9 Sobredosis

Los datos sobre la sobredosis en humanos son limitados. Durante los ensayos clínicos con voluntarios se administró rosiglitazona a dosis orales únicas de hasta 20 mg, que se toleraron bien.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. La rosiglitazona se une en elevada alta proporción a las proteínas y no se elimina con la hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos hipoglucemiantes orales; tiazolidindionas, código ATC: A10BG02

Rosiglitazona es un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), y es un antidiabético de la clase de las tiazolidindionas. Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

#### Datos preclínicos

El efecto antidiabético de la rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, la rosiglitazona preserva la función de la célula  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. La rosiglitazona no estimula la secreción pancreática de insulina ni induce hipoglucemia en las ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato), con gran

afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble, mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

### **Datos de ensayos clínicos**

El efecto terapéutico hipoglucemiante es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones tanto en los niveles de glucosa en ayunas como en los de glucosa post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudios mecanísticos se observó que el aumento de peso se debía predominantemente a un incremento en la grasa subcutánea, con disminución en la grasa visceral e intra-hepática.

Consistente con el mecanismo de acción, rosiglitazona disminuye la resistencia a la insulina y mejora la función de la célula  $\beta$  pancreática. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. La doble terapia oral de rosiglitazona con sulfonilurea o metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 debido a que sus mecanismos de acción son diferentes pero complementarios.

En estudios con una duración máxima de tres años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No se han completado estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

Se ha realizado un ensayo clínico controlado con comparador activo (hasta 8 mg diarios de rosiglitazona o hasta 2.000 mg diarios de metformina) de 24 semanas de duración en 197 niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2. Se observó una mejora estadísticamente significativa de los niveles basales de HbA1c sólo en el grupo tratado con metformina. Rosiglitazona fracasó en demostrar no-inferioridad frente a metformina. Tras el tratamiento con rosiglitazona no se observó ningún nuevo problema de seguridad en niños y adolescentes en comparación con pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas  $> 10,0$  mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con

metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

Tratamiento aleatorizado†	Dosis media (DM) al final del tratamiento aleatorizado
Rosiglitazona (SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurea (tratamiento previo metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (tratamiento previo sulfonilurea)	1995,5 (682,6) mg

\*Dosis efectiva relativa similar (por ej. aproximadamente la mitad de la dosis máxima) para otras sulfonilureas (glibenclamida y glicazida).

†Pacientes que tomaron los tratamientos designados de forma aleatoria en combinación con el tratamiento previo correcto y con datos evaluables.

No hubo diferencias en el número de eventos de la variable principal adjudicada para rosiglitazona (321/2.220) vs el control activo (323/2.227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), alcanzando el criterio de no inferioridad predefinido de 1,20 ( $p$  de no inferioridad = 0,02). HR e IC para las variables secundarias fueron: muerte por cualquier causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Eventos Cardíacos Adversos Mayores – muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), muerte cardiovascular (HR 0,84, IC 0,59-1,18), infarto agudo de miocardio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e ictus (HR 0,72, IC 0,49-1,06). En un sub-estudio a los 18 meses del tratamiento con rosiglitazona en doble terapia con metformina o sulfonilurea, la reducción de HbA1c fue “no inferior” a la del tratamiento combinado de sulfonilurea y metformina. En el análisis final a los 5 años, se observó una reducción media ajustada al valor basal de HbA1c del 0,14% en pacientes tratados con metformina a los que se les añadió rosiglitazona durante el tratamiento aleatorizado a doble terapia combinada, vs un incremento del 0,17% en pacientes que tomaban metformina y se les añadió sulfonilurea ( $p < 0,0001$  para diferencia de tratamientos). Se observó una reducción media ajustada de HbA1c del 0,24% en pacientes tratados con sulfonilurea a los que se les añadió rosiglitazona, vs una reducción de HbA1c del 0,10% para pacientes que tomaban sulfonilurea y se les añadió metformina ( $p = 0,0083$  para la diferencia entre tratamientos). Hubo un incremento significativo de insuficiencia cardíaca (mortal y no mortal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) y fracturas óseas (razón de riesgos 1,57, IC 1,26-1,97) en tratamientos que contenían rosiglitazona comparados con el control activo (ver secciones 4.4 y 4.8). Se retiraron un total de 564 pacientes por causas cardiovasculares que representaban el 12,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona y el 13% de los pacientes control; lo cual supone el 7,2% de pacientes-año perdidos para seguimiento de eventos cardiovasculares y el 2,0% de pacientes-año perdidos para seguimiento de mortalidad por cualquier causa.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 ó de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente una hora después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

Cuando se administra rosiglitazona con los alimentos, no se altera la exposición global (AUC), pero disminuye ligeramente la  $C_{max}$  (aprox. 20 a 28%) y se retrasa el  $t_{max}$  (aprox. 1,75 h) en relación con la administración en ayunas. Estos ligeros cambios no tienen relevancia clínica y, por tanto, no es necesario administrar rosiglitazona en un momento concreto en relación con las comidas. El incremento del pH gástrico no influye en la absorción de rosiglitazona.

### Distribución

El volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 litros en voluntarios sanos. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de



la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### **Metabolismo**

Rosiglitazona se metaboliza de manera amplia; el compuesto precursor se elimina después de su transformación. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación y la hidroxilación, seguidas de la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. La contribución del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) a la actividad antidiabética global de rosiglitazona no ha sido completamente dilucidada en el hombre y no se puede descartar que el metabolito pueda contribuir a la actividad. Sin embargo, esto no implica ningún problema de seguridad para los pacientes diabéticos en general ni en situaciones especiales ya que rosiglitazona está contraindicada en insuficiencia hepática y los ensayos clínicos de fase III incluyeron un número considerable de pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza fundamentalmente por el CYP2C8, con una contribución menor del CYP2C9.

Rosiglitazona no inhibe de forma significativa las isoformas CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ó 4A del citocromo P450 en condiciones *in vitro*; por eso, es poco probable que ocurran interacciones significativas a nivel metabólico con los compuestos metabolizados por estas enzimas. Rosiglitazona mostró una inhibición *in vitro* moderada del CYP2C8 (CI<sub>50</sub> 18 µM) y baja del CYP2C9 (CI<sub>50</sub> 50 µM) (ver sección 4.5). En un estudio de interacciones *in vivo* con warfarina se observó que rosiglitazona no interacciona con sustratos del CYP2C9 *in vivo*.

### **Eliminación**

El aclaramiento plasmático total de rosiglitazona es aproximadamente 3 l/h y la semivida de eliminación terminal de rosiglitazona es aproximadamente de 3 a 4 horas. No existe evidencia de acumulación inesperada de rosiglitazona, después de administrarse una o dos veces al día. La vía principal de eliminación es la urinaria: cerca de dos tercios de la dosis se eliminan por esta vía, mientras que la eliminación fecal representa un 25%. No se excreta el fármaco inalterado en orina o heces. La semivida de eliminación terminal del marcaje radiactivo fue aproximadamente 130 horas indicando que la eliminación de metabolitos es muy lenta. Se espera una acumulación de metabolitos en plasma después de dosis repetidas, especialmente del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato), para el que se prevé una acumulación 8 veces superior.

### **Poblaciones especiales**

Sexo: al efectuar un análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se advirtieron diferencias considerables en la farmacocinética de la rosiglitazona entre ambos sexos.

Pacientes de edad avanzada: al efectuar el análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se apreció que la edad afectara significativamente a la farmacocinética de rosiglitazona.

Niños y adolescentes: en el análisis farmacocinético poblacional que incluía a 96 pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad y peso entre 35 y 178 kg se estimó un valor medio del aclaramiento aparente (CL/F) similar en niños y adultos. El CL/F individual en la población pediátrica se encontraba dentro del mismo intervalo que los valores individuales en adultos. El CL/F aparentemente era independiente de la edad, pero aumentó con el peso en la población pediátrica.

Insuficiencia hepática: en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de la C<sub>max</sub> libre y AUC resultaron 2 y 3 veces mayores que en sujetos normales. Se observó una gran variabilidad inter-individuo, con una diferencia entre pacientes de 7 veces en el valor de AUC libre.

Insuficiencia renal: no se observa ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de rosiglitazona en enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal sometidos a diálisis crónica.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en estudios con animales con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: aumento del volumen plasmático acompañado de un descenso en los parámetros de la serie roja y un aumento en el peso del corazón. También se observaron aumentos en el peso del hígado, en los niveles plasmáticos de ALT (sólo en el perro) y en el tejido adiposo. Se han observado efectos similares con otras tiazolidindionas.

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de rosiglitazona a ratas durante la fase intermedia o final de la gestación se asoció con muerte fetal y retraso del desarrollo del feto. Además, rosiglitazona inhibió la síntesis de progesterona y estradiol en el ovario y disminuyó los niveles plasmáticos de estas hormonas, dando lugar a efectos sobre los ciclos estro/menstruales y la fertilidad (ver sección 4.4).

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con rosiglitazona a una dosis 200 veces superior a la dosis farmacológicamente activa, incrementó el número de tumores en el colon. La relevancia de este hallazgo es desconocida. Sin embargo, rosiglitazona promovió la diferenciación y reversión *in vitro* de los cambios mutagénicos en células humanas de cáncer de colon. Además, rosiglitazona no resultó ser genotóxica en una batería de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* y no hubo evidencia de tumores de colon en estudios con rosiglitazona, en dos especies de roedores, realizados durante toda la vida del animal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón de sodio (Tipo A)  
Hipromelosa  
Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular (Naranja Opadry OY-L-23028):

Hipromelosa 6cP  
Dióxido de titanio E171  
Macrogol 3000  
Lactosa monohidrato  
Triacetato de glicerol  
Óxido de hierro amarillo E172  
Óxido de hierro rojo E172  
Talco purificado.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envases blíster opacos (PVC/aluminio). 7, 28, 56, 84, 90 ó 112 comprimidos recubiertos con película ó 56 comprimidos recubiertos con película, envase con dosis unitarias.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/137/005-009, EU/1/00/137/014, EU/1/00/137/017

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 julio 2000

Fecha de la última renovación: 11 julio 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDIA 8 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene una cantidad de maleato de rosiglitazona correspondiente a 8 mg de rosiglitazona

### Excipiente

Contiene lactosa (aproximadamente 209 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color marrón rojizo que llevan la inscripción "GSK" en una cara y "8" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rosiglitazona está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

#### en **monoterapia**

- en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control insuficiente con dieta y ejercicio en los que el tratamiento con metformina se considera inadecuado, por existir contraindicaciones o intolerancia.

#### en **doble terapia oral** en combinación con

- metformina, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina
- una sulfonilurea, sólo en pacientes con intolerancia a metformina o para los que metformina está contraindicada, con control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento en monoterapia con una sulfonilurea.

#### en **triple terapia oral** en combinación con

- metformina y una sulfonilurea, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con rosiglitazona se suele iniciar con 4 mg/día. Esta posología se puede incrementar hasta 8 mg/día después de ocho semanas si se precisa un mayor control de la glucemia. En pacientes a los que se administra rosiglitazona en combinación con una sulfonilurea, se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Rosiglitazona se puede administrar en una o dos tomas diarias.

Rosiglitazona se puede tomar con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4 Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y, por tanto, rosiglitazona se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se debe utilizar rosiglitazona en pacientes con insuficiencia hepática.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el empleo de rosiglitazona en pacientes menores de 10 años. Existen datos limitados sobre el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona en niños y adolescentes de edades entre 10 y 17 años (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos disponibles no confirman la eficacia en la población pediátrica, por lo que no se recomienda su uso.

### **4.3 Contraindicaciones**

La utilización de rosiglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a rosiglitazona o a alguno de los excipientes
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (clases I a IV de la NYHA)
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- insuficiencia hepática
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca**

Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Se debe evaluar de forma individual la posible contribución de la retención de líquidos al aumento de peso, ya que el aumento de peso rápido y excesivo se ha notificado muy raramente como un signo de retención de líquidos. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardíaca, en todos los pacientes, especialmente en aquéllos que reciben terapia en combinación con insulina o sulfonilurea, aquéllos con riesgo de insuficiencia cardíaca y aquéllos con reserva cardíaca reducida. Se recomienda intensificar la monitorización del paciente si se administra rosiglitazona en combinación con metformina e insulina. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardíaca.

También se ha notificado más frecuentemente insuficiencia cardíaca en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca; además, se han notificado más frecuentemente edema e insuficiencia cardíaca en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se deben tomar precauciones en pacientes mayores de 75 años debido a la experiencia limitada en este grupo de pacientes. Dado que los AINEs y la rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.

### **Combinación con insulina**

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con insulina. La insulina y la rosiglitazona están ambas asociadas con la retención de líquidos, por lo que su administración conjunta puede aumentar el riesgo de edema y podría aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica. Sólo en circunstancias excepcionales y bajo un control estricto se puede tratar con insulina a pacientes que ya estén tomando rosiglitazona.

### **Isquemia miocárdica**

Un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, indicó que el tratamiento con rosiglitazona podría estar asociado a un aumento del riesgo de eventos de isquemia miocárdica. Sin embargo, en su totalidad los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes (ver sección 4.8). Existen datos limitados de ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica. Por ello, como medida de precaución, no se recomienda el uso de rosiglitazona en estos pacientes, particularmente en aquellos con síntomas de isquemia miocárdica.

### **Síndrome Coronario Agudo (SCA)**

Los pacientes con SCA no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados con rosiglitazona. Por consiguiente, dada la posibilidad de que dichos pacientes desarrollen insuficiencia cardíaca, no debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes que tengan un evento coronario agudo, y si el tratamiento estuviera previamente instaurado, debe interrumpirse durante la fase aguda del evento coronario (ver sección 4.3).

### **Monitorización de la función hepática**

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular durante el uso post-comercialización (ver sección 4.8). La experiencia en el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con enzimas hepáticas elevadas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) es limitada. Por tanto, se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona y posteriormente, cada cierto tiempo, según el criterio clínico. No debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con niveles basales elevados de enzimas hepáticas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con rosiglitazona, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de tres veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con rosiglitazona se debe basar en el juicio clínico hasta que se disponga de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento.

### **Trastornos oculares**

Durante la fase post-comercialización se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidindionas, incluyendo rosiglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron además edema periférico. No se ha establecido si existe una relación directa entre la administración de rosiglitazona y la aparición de edema macular, pero los médicos deben considerar el diagnóstico de edema macular en el caso de pacientes que notifiquen alteraciones en la agudeza visual, y en dichos casos se debe considerar una revisión apropiada por el oftalmólogo.

### **Aumento de peso**

En ensayos clínicos con rosiglitazona hubo evidencia de aumento de peso dosis-dependiente, que fue mayor cuando se utilizó en combinación con insulina. Por tanto, el peso debe monitorizarse rigurosamente, dado que su aumento puede ser el resultado de la retención de líquidos, que podría estar asociada a insuficiencia cardíaca.

### **Anemia**

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina dosis-dependiente. En pacientes con niveles de hemoglobina bajos antes de comenzar el tratamiento, existe un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el tratamiento con rosiglitazona.

### **Hipoglucemia**

Los pacientes que reciban rosiglitazona como terapia oral de combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden presentar riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco usado en combinación y la intensificación de la monitorización del paciente.

### **Triple terapia oral**

El tratamiento con rosiglitazona en la triple terapia oral, en combinación con metformina y una sulfonilurea, podría estar asociado con un aumento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca, así como hipoglucemia (ver sección 4.8). Se recomienda intensificar la monitorización del paciente, pudiendo ser necesario el ajuste de la dosis de la sulfonilurea administrada. En la decisión de iniciar el tratamiento con la triple terapia oral debe considerarse la alternativa de cambiar el tratamiento a insulina.

### **Trastornos óseos**

Ensayos a largo plazo muestran un aumento de la incidencia de fracturas óseas en los pacientes, especialmente en las mujeres, tratados con rosiglitazona (ver sección 4.8). La mayoría de las fracturas han ocurrido en las extremidades superiores y en las extremidades distales inferiores. En mujeres, este aumento de la incidencia se detectó después del primer año de tratamiento y persistió durante tratamientos a largo plazo. Se debe tener en cuenta el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes tratados con rosiglitazona, especialmente en pacientes mujeres.

### **Otros**

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con alteraciones menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentaban anovulación debido a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo y si una paciente desea quedarse embarazada o se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6).

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina). Se deberá monitorizar rigurosamente la glucemia. Se debe considerar el ajuste de la dosis de rosiglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de AVANDIA contienen lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, mientras que el CYP2C9 representa una vía minoritaria.

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependiente, puede ser necesaria una

reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

La administración conjunta de rosiglitazona y rifampicina (un inductor del CYP2C8) tuvo como resultado una reducción del 66% en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. No puede ser descartado que otros inductores (por ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) también puedan afectar a la exposición a rosiglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

No se prevén interacciones clínicamente significativas con inhibidores o sustratos del CYP2C9.

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales metformina, glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante. El consumo moderado de alcohol, junto con rosiglitazona, no modifica el control de la glucemia.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina (sustrato del CYP2C9), ni con los sustratos del CYP3A4 nifedipino, etinilestradiol o noretindrona, después de la administración conjunta con rosiglitazona.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se ha notificado que rosiglitazona atraviesa la placenta humana y que se detecta en tejidos fetales. No existen datos suficientes sobre la utilización de rosiglitazona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rosiglitazona durante el embarazo.

Se ha detectado rosiglitazona en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al fármaco. Por tanto, no se debe utilizar rosiglitazona en mujeres en periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de AVANDIA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### **Datos de ensayos clínicos**

Las reacciones adversas para cada tratamiento se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas durante la revisión de los ensayos clínicos en los que han participado más de 5.000 pacientes tratados con rosiglitazona. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan por frecuencia decreciente para el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos de ensayos clínicos**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa según el tratamiento			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
leucopenia			Frecuentes	
trombocitopenia			Frecuentes	
granulocitopenia				Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
hipertrigliceridemia	Frecuentes		Frecuentes	
hiperlipidemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
aumento de peso	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
aumento de apetito	Frecuentes		Poco frecuentes	
hipoglucemia		Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
mareos*		Frecuentes	Frecuentes	
dolor de cabeza*				Frecuentes
<b>Trastornos cardíacos</b>				
insuficiencia cardíaca <sup>2</sup>		Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
isquemia cardíaca <sup>3*</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
fracturas óseas <sup>4</sup>	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	
mialgia*				Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
edema	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes

RSG: Rosiglitazona en monoterapia; RSG + MET: Rosiglitazona con metformina; RSG + SU: Rosiglitazona con sulfonilurea; RSG + MET + SU: Rosiglitazona con metformina y sulfonilurea

\* Para estos acontecimientos, la categoría de la frecuencia de la incidencia basal en el grupo placebo en los ensayos clínicos es “frecuentes”.

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble y triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto de LDL-colesterol (LDLc) como de HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de colesterol total:HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria

total). La incidencia de insuficiencia cardíaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardíaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Además, un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

<sup>3</sup> En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca fue superior en los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,00 %), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (1,53%) [hazard ratio (HR) 1,30 (intervalo de confianza (IC) 95% 1,004-1,69)]. El riesgo fue mayor cuando se añadió rosiglitazona a tratamientos insulínicos ya instaurados, así como en pacientes que recibían nitratos para una cardiopatía isquémica conocida. En una actualización de este análisis retrospectivo que incluyó 10 estudios más que cumplían los criterios de inclusión, pero que no estaban disponibles en el momento del análisis original, la incidencia global de los eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,21%), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (2,08%) [HR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. En un estudio prospectivo de eventos cardiovasculares (seguimiento medio de 5,5 años) la variable primaria de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue similar en el grupo de rosiglitazona y en el grupo de los comparadores activos [HR 0,99 (IC 95% 0,85-1,16)]. Otros dos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados (9.620 pacientes, duración de cada estudio > 3 años), en los que se comparó rosiglitazona frente a otros medicamentos antidiabéticos orales autorizados o placebo, no han confirmado ni excluido el potencial riesgo de isquemia cardíaca. En su conjunto, los datos disponibles relativos al riesgo de isquemia cardíaca no son concluyentes.

<sup>4</sup> Estudios a largo plazo muestran un aumento en la incidencia de fractura ósea en pacientes, especialmente mujeres, en tratamiento con rosiglitazona. En un estudio en monoterapia, la incidencia en mujeres tratadas con rosiglitazona fue un 9,3% (2,7 pacientes por cada 100 pacientes-año) frente a un 5,1% (1,5 pacientes por cada 100 pacientes-año) con metformina o un 3,5% (1,3 pacientes por cada 100 pacientes-año) con glibenclamida. En otro estudio a largo plazo, hubo un aumento de la incidencia de fractura ósea en los pacientes del grupo de combinación con rosiglitazona respecto al comparador activo [8,3% vs 5,3%, razón de riesgos 1,57 (IC 95% 1,26-1,97)]. El riesgo de fractura pareció ser mayor en mujeres en relación al control [11,5% vs 6,3%, razón de riesgos 1,82 (95% IC 1,37-2,41)], que en varones en relación al control [5,3% vs 4,3%, razón de riesgos 1,23 (95% IC 0,85-1,77)]. Se necesitan más datos para determinar si existe un aumento de riesgo de fractura en varones tras un periodo largo de seguimiento. La mayoría de las fracturas ocurrieron en las extremidades superiores y las extremidades distales inferiores (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos doble ciego con rosiglitazona, la incidencia de elevación de ALT por encima de tres veces el límite superior de la normalidad fue igual a la registrada con placebo (0,2%) y menor que con comparadores activos (0,5 % metformina/sulfonilureas). La incidencia total de reacciones adversas hepatobiliares fue < 1,5% en cualquier grupo tratado y similar a la registrada con placebo.

#### **Datos post-comercialización**

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas).

**Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para rosiglitazona a partir de los datos post-comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
incremento de peso rápido y excesivo	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)</b>	
reacción anafiláctica	Muy raras
<b>Trastornos oculares</b>	
edema macular	Raras
<b>Trastornos cardíacos</b>	
insuficiencia cardíaca congestiva/edema pulmonar	Raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
disfunción hepatocelular, evidenciada principalmente por la elevación de las enzimas hepáticas <sup>5</sup>	Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver Trastornos del sistema inmunológico)</b>	
angioedema	Muy raras
reacciones de la piel (por ejemplo urticaria, prurito y exantema)	Muy raras

<sup>5</sup> Se han notificado casos raros de elevación de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Se han notificado casos muy raros con desenlace fatal.

#### 4.9 Sobredosis

Los datos sobre la sobredosis en humanos son limitados. Durante los ensayos clínicos con voluntarios se administró rosiglitazona a dosis orales únicas de hasta 20 mg, que se toleraron bien.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. La rosiglitazona se une en una elevada proporción a las proteínas y no se elimina con la hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos hipoglucemiantes orales; tiazolidindionas, código ATC: A10BG02

Rosiglitazona es un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), y es un antidiabético de la clase de las tiazolidindionas. Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

#### Datos preclínicos

El efecto antidiabético de la rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, la rosiglitazona preserva la función de la célula  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. La rosiglitazona no estimula la secreción pancreática de insulina ni induce hipoglucemia en las ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato), con gran

afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble, mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

### **Datos de ensayos clínicos**

El efecto terapéutico hipoglucemiante es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones tanto en los niveles de glucosa en ayunas como en los de glucosa post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudios mecanísticos se observó que el aumento de peso se debía predominantemente a un incremento en la grasa subcutánea, con disminución en la grasa visceral e intra-hepática.

Consistente con el mecanismo de acción, rosiglitazona disminuye la resistencia a la insulina y mejora la función de la célula  $\beta$  pancreática. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. La doble terapia oral de rosiglitazona con sulfonilurea o metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 debido a que sus mecanismos de acción son diferentes pero complementarios.

En estudios con una duración máxima de tres años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No se han completado estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

Se ha realizado un ensayo clínico controlado con comparador activo (hasta 8 mg diarios de rosiglitazona o hasta 2.000 mg diarios de metformina) de 24 semanas de duración en 197 niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2. Se observó una mejora estadísticamente significativa de los niveles basales de HbA1c sólo en el grupo tratado con metformina. Rosiglitazona fracasó en demostrar no-inferioridad frente a metformina. Tras el tratamiento con rosiglitazona no se observó ningún nuevo problema de seguridad en niños y adolescentes en comparación con pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas  $> 10,0$  mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con

metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

Tratamiento aleatorizado†	Dosis media (DM) al final del tratamiento aleatorizado
Rosiglitazona (SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurea (tratamiento previo metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (tratamiento previo sulfonilurea)	1995,5 (682,6) mg

\*Dosis efectiva relativa similar (por ej. aproximadamente la mitad de la dosis máxima) para otras sulfonilureas (glibenclamida y glicazida).

†Pacientes que tomaron los tratamientos designados de forma aleatoria en combinación con el tratamiento previo correcto y con datos evaluables.

No hubo diferencias en el número de eventos de la variable principal adjudicada para rosiglitazona (321/2.220) vs el control activo (323/2.227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), alcanzando el criterio de no inferioridad predefinido de 1,20 ( $p$  de no inferioridad = 0,02). HR e IC para las variables secundarias fueron: muerte por cualquier causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Eventos Cardíacos Adversos Mayores – muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), muerte cardiovascular (HR 0,84, IC 0,59-1,18), infarto agudo de miocardio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e ictus (HR 0,72, IC 0,49-1,06). En un sub-estudio a los 18 meses del tratamiento con rosiglitazona en doble terapia con metformina o sulfonilurea, la reducción de HbA1c fue “no inferior” a la del tratamiento combinado de sulfonilurea y metformina. En el análisis final a los 5 años, se observó una reducción media ajustada al valor basal de HbA1c del 0,14% en pacientes tratados con metformina a los que se les añadió rosiglitazona durante el tratamiento aleatorizado a doble terapia combinada, vs un incremento del 0,17% en pacientes que tomaban metformina y se les añadió sulfonilurea ( $p < 0,0001$  para diferencia de tratamientos). Se observó una reducción media ajustada de HbA1c del 0,24% en pacientes tratados con sulfonilurea a los que se les añadió rosiglitazona, vs una reducción de HbA1c del 0,10% para pacientes que tomaban sulfonilurea y se les añadió metformina ( $p = 0,0083$  para la diferencia entre tratamientos). Hubo un incremento significativo de insuficiencia cardíaca (mortal y no mortal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) y fracturas óseas (razón de riesgos 1,57, IC 1,26-1,97) en tratamientos que contenían rosiglitazona comparados con el control activo (ver secciones 4.4 y 4.8). Se retiraron un total de 564 pacientes por causas cardiovasculares que representaban el 12,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona y el 13% de los pacientes control; lo cual supone el 7,2% de pacientes-año perdidos para seguimiento de eventos cardiovasculares y el 2,0% de pacientes-año perdidos para seguimiento de mortalidad por cualquier causa.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 ó de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente una hora después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

Cuando se administra rosiglitazona con los alimentos, no se altera la exposición global (AUC), pero disminuye ligeramente la  $C_{max}$  (aprox. 20 a 28%) y se retrasa el  $t_{max}$  (aprox. 1,75 h) en relación con la administración en ayunas. Estos ligeros cambios no tienen relevancia clínica y, por tanto, no es necesario administrar rosiglitazona en un momento concreto en relación con las comidas. El incremento del pH gástrico no influye en la absorción de rosiglitazona.

### Distribución

El volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 litros en voluntarios sanos. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de

la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### **Metabolismo**

Rosiglitazona se metaboliza de manera amplia; el compuesto precursor se elimina después de su transformación. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación y la hidroxilación, seguidas de la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. La contribución del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) a la actividad antidiabética global de rosiglitazona no ha sido completamente dilucidada en el hombre y no se puede descartar que el metabolito pueda contribuir a la actividad. Sin embargo, esto no implica ningún problema de seguridad para los pacientes diabéticos en general ni en situaciones especiales ya que rosiglitazona está contraindicada en insuficiencia hepática y los ensayos clínicos de fase III incluyeron un número considerable de pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza fundamentalmente por el CYP2C8, con una contribución menor del CYP2C9.

Rosiglitazona no inhibe de forma significativa las isoformas CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ó 4A del citocromo P450 en condiciones *in vitro*; por eso, es poco probable que ocurran interacciones significativas a nivel metabólico con los compuestos metabolizados por estas enzimas. Rosiglitazona mostró una inhibición *in vitro* moderada del CYP2C8 (CI<sub>50</sub> 18 µM) y baja del CYP2C9 (CI<sub>50</sub> 50 µM) (ver sección 4.5). En un estudio de interacciones *in vivo* con warfarina se observó que rosiglitazona no interacciona con sustratos del CYP2C9 *in vivo*.

### **Eliminación**

El aclaramiento plasmático total de rosiglitazona es aproximadamente 3 l/h y la semivida de eliminación terminal de rosiglitazona es aproximadamente de 3 a 4 horas. No existe evidencia de acumulación inesperada de rosiglitazona, después de administrarse una o dos veces al día. La vía principal de eliminación es la urinaria: cerca de dos tercios de la dosis se eliminan por esta vía, mientras que la eliminación fecal representa un 25%. No se excreta el fármaco inalterado en orina o heces. La semivida de eliminación terminal del marcaje radiactivo fue aproximadamente de 130 horas indicando que la eliminación de metabolitos es muy lenta. Se espera una acumulación de metabolitos en plasma después de dosis repetidas, especialmente del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) para el que se prevé una acumulación 8 veces superior.

### **Poblaciones especiales**

Sexo: al efectuar un análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se advirtieron diferencias considerables en la farmacocinética de la rosiglitazona entre ambos sexos.

Pacientes de edad avanzada: al efectuar el análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se apreció que la edad afectara significativamente a la farmacocinética de rosiglitazona.

Niños y adolescentes: en el análisis farmacocinético poblacional que incluía a 96 pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad y peso entre 35 y 178 kg se estimó un valor medio del aclaramiento aparente (CL/F) similar en niños y adultos. El CL/F individual en la población pediátrica se encontraba dentro del mismo intervalo que los valores individuales en adultos. El CL/F aparentemente era independiente de la edad, pero aumentó con el peso en la población pediátrica.

Insuficiencia hepática: en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de la C<sub>max</sub> libre y AUC resultaron 2 y 3 veces mayores que en sujetos normales. Se observó una gran variabilidad inter-individuo, con una diferencia entre pacientes de 7 veces en el valor de AUC libre.

Insuficiencia renal: no se observa ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de rosiglitazona en enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal sometidos a diálisis crónica.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en estudios con animales con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: aumento del volumen plasmático acompañado de un descenso en los parámetros de la serie roja y un aumento en el peso del corazón. También se observaron aumentos en el peso del hígado, en los niveles plasmáticos de ALT (sólo en el perro) y en el tejido adiposo. Se han observado efectos similares con otras tiazolidindionas.

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de rosiglitazona a ratas durante la fase intermedia o final de la gestación se asoció con muerte fetal y retraso del desarrollo del feto. Además, rosiglitazona inhibió la síntesis de progesterona y estradiol en el ovario y disminuyó los niveles plasmáticos de estas hormonas, dando lugar a efectos sobre los ciclos estro/menstruales y la fertilidad (ver sección 4.4).

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con rosiglitazona a una dosis 200 veces superior a la dosis farmacológicamente activa, incrementó el número de tumores en el colon. La relevancia de este hallazgo es desconocida. Sin embargo, rosiglitazona promovió la diferenciación y reversión *in vitro* de los cambios mutagénicos en células humanas de cáncer de colon. Además, rosiglitazona no resultó ser genotóxica en una batería de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* y no hubo evidencia de tumores de colon en estudios con rosiglitazona, en dos especies de roedores, realizados durante toda la vida del animal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón de sodio (Tipo A)

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular (Rosa Opadry OY-L-24803):

Hipromelosa 6cP

Dióxido de titanio E171

Macrogol 3000

Lactosa monohidrato

Triacetato de glicerol

Óxido de hierro rojo E172.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster opacos (PVC/aluminio). 7, 28, 84, 90 ó 112 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 julio 2000

Fecha de la última renovación: 11 julio 2005

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>



## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA (AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

Glaxo Wellcome Production  
Z.I. Du Terras  
53100 Mayenne  
Francia

o

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
España

El prospecto impreso del medicamento debe incluir el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**• OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 7.2 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o

- minimización de riesgos)
- A petición de la EMEA

### IPSS

Una vez concedida la renovación de la Autorización de Comercialización, el Titular de la Autorización de Comercialización deberá presentar los informes periódicos de seguridad (IPSS) con una periodicidad anual, a menos que el CHMP lo decida de otra manera.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDIA 2 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 2 mg de rosiglitazona

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película  
112 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película  
180 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película, envase con dosis unitarias

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Utilizar sólo siguiendo las instrucciones de su médico

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/137/002 56 comprimidos  
EU/1/00/137/003 112 comprimidos  
EU/1/00/137/013 168 comprimidos  
EU/1/00/137/016 180 comprimidos  
EU/1/00/137/004 56 comprimidos, envase con dosis unitarias

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandia 2 mg

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>BLÍSTERS</b>
-----------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

AVANDIA 2 mg comprimidos  
rosiglitazona

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

SmithKline Beecham Ltd

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

Medicamento con autorización anulada



## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### EMBALAJE EXTERIOR

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDIA 4 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 4 mg de rosiglitazona

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
112 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película, envase con dosis unitarias

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Utilizar sólo siguiendo las instrucciones de su médico

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

#### 7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/137/005 7 comprimidos  
EU/1/00/137/006 28 comprimidos  
EU/1/00/137/007 56 comprimidos  
EU/1/00/137/014 84 comprimidos  
EU/1/00/137/017 90 comprimidos  
EU/1/00/137/008 112 comprimidos  
EU/1/00/137/009 56 comprimidos envase con dosis unitarias

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandia 4 mg

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>BLÍSTERS</b>
-----------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

AVANDIA 4 mg comprimidos  
rosiglitazona

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

SmithKline Beecham Ltd

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDIA 8 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 8 mg de rosiglitazona

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
112 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes utilizar este medicamento  
Utilizar sólo siguiendo las instrucciones de su médico

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/137/010 7 comprimidos  
EU/1/00/137/011 28 comprimidos  
EU/1/00/137/015 84 comprimidos  
EU/1/00/137/018 90 comprimidos  
EU/1/00/137/012 112 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandia 8 mg

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>BLÍSTERS</b>
-----------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

AVANDIA 8 mg comprimidos  
rosiglitazona

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

SmithKline Beecham Ltd

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

## **B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

**AVANDIA 2 mg comprimidos recubiertos con película**  
**AVANDIA 4 mg comprimidos recubiertos con película**  
**AVANDIA 8 mg comprimidos recubiertos con película**  
rosiglitazona

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- **Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.**
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

### **Contenido del prospecto:**

- 1. Qué es Avandia y para qué se utiliza**
- 2. Antes de tomar Avandia**
- 3. Cómo tomar Avandia**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de Avandia**
- 6. Información adicional**

## **1. QUÉ ES AVANDIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**Avandia se utiliza para tratar la diabetes tipo 2.** Las personas con diabetes tipo 2 son aquellas que no producen la cantidad suficiente de insulina (una hormona que controla los niveles de azúcar en sangre), o no responden como debieran a la insulina producida por su propio organismo. Avandia ayuda a reducir el azúcar en sangre hasta niveles normales ayudando a su organismo a utilizar mejor la insulina que produce.

Avandia se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos para tratar la diabetes (tales como metformina o una sulfonilurea).

## **2. ANTES DE TOMAR AVANDIA**

Para ayudar a controlar su diabetes, es importante que siga cualquier recomendación de dieta y estilo de vida indicado por su médico, además de tomar Avandia.

### **No tome Avandia**

- **si es alérgico (*hipersensible*) a rosiglitazona o a cualquiera de los demás componentes de Avandia (*recogidos en el apartado 6*)**
- **si ha padecido un ataque al corazón o angina grave**, que se haya tratado en el hospital
- **si padece insuficiencia cardíaca**, o ha padecido insuficiencia cardíaca en el pasado
- **si padece una enfermedad del hígado**
- **si ha padecido cetoacidosis diabética** (una complicación de la diabetes con síntomas de pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos)

➔ **Consulte con su médico si padece alguno de estos síntomas. No tome Avandia.**

### **Tenga especial cuidado con Avandia**

**Avandia no está recomendado en pacientes menores de 18 años**, debido a que no existe información de seguridad y eficacia en estos pacientes.



**Si le han diagnosticado una angina de pecho** (dolor en el pecho), o enfermedad arterial periférica (circulación de la sangre reducida en las piernas):

➔ **Consulte con su médico**, ya que Avandia puede que no sea adecuado para usted.

#### **Situaciones a las que debe prestar atención**

Avandia y otros medicamentos para la diabetes pueden empeorar algunas de las afecciones existentes o causar efectos adversos graves. Para reducir el riesgo de cualquier problema durante el tratamiento con Avandia, debe prestar atención a ciertos síntomas. Ver **apartado 4** “*Situaciones que necesitan especial atención*”.

#### **La ovulación puede reanudarse**

Las mujeres que son estériles debido a problemas que afectan a sus ovarios (como el *Síndrome de Ovario Poliquístico*), pueden empezar a ovular de nuevo cuando empiecen a tomar Avandia. Si le sucede esto, use los métodos anticonceptivos apropiados para evitar la posibilidad de un embarazo no deseado (ver apartado 2 “*Embarazo y lactancia*”).

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente otros medicamentos o ha empezado a tomar alguno nuevo. Estos incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar de manera relevante a la cantidad de azúcar en la sangre:

- gemfibrozilo (usado para **reducir el colesterol**)
- rifampicina (usado en el tratamiento de la **tuberculosis** y otras infecciones)

➔ **Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos.** Se comprobarán los niveles de azúcar en su sangre y puede ser necesario cambiar su dosis de Avandia.

#### **Embarazo y lactancia**

- **Avandia no está recomendado durante el embarazo.** Si está embarazada o cree que pudiera estarlo, consulte a su médico.
- **No de el pecho si está tomando Avandia.** Los componentes pueden pasar a la leche materna y pueden dañar a su bebé.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento no debe alterar su capacidad de conducir o utilizar máquinas.

#### **Avandia contiene lactosa**

Los comprimidos de Avandia contienen una pequeña cantidad de lactosa. Los pacientes con intolerancia a lactosa o con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, **no deben tomar este medicamento.**

### **3. CÓMO TOMAR AVANDIA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Avandia indicadas por su médico. No tome más de la dosis recomendada. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

#### **Cuánto tomar**

**La dosis inicial normal** es de 4 mg al día. Puede tomar esta dosis como un comprimido de 4 mg, una vez al día, o como un comprimido de 2 mg, dos veces al día.

Después de 8 semanas su médico puede que aumente su dosis. La dosis máxima es de 8 mg de Avandia al día.

### **Cómo tomarlo**

**Trague los comprimidos con un poco de agua.** Puede tomar Avandia con o sin comida.

Tome los comprimidos a la misma hora cada día y siga los consejos dietéticos que le haya dado su médico.

### **Si toma más Avandia del que debiera**

Si accidentalmente toma más comprimidos de los que debiera, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Avandia**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **No interrumpa el tratamiento con Avandia**

Tome Avandia durante el tiempo recomendado por su médico. Si interrumpe el tratamiento con Avandia, los niveles de azúcar en su sangre no estarán controlados, y podría sentirse mal. Consulte con su médico si desea dejar de tomar este medicamento.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Avandia puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

### **Situaciones que necesitan especial atención**

**Reacciones alérgicas:** estas son muy raras en pacientes que toman Avandia. Los signos incluyen:

- erupciones en la piel abultadas y con picor (*urticaria*)
- hinchazón, algunas veces de la cara o la boca (*angioedema*), que pueden producir dificultad al respirar
- colapso.

➔ **Consulte inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos síntomas. **Deje de tomar Avandia.**

**Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca:** Avandia puede causar retención de agua (*retención de líquidos*) que puede dar lugar a hinchazón y aumento de peso. Un exceso de los líquidos corporales, pueden empeorar algunos problemas cardíacos existentes o dar lugar a una insuficiencia cardíaca. Existe más probabilidad de que esto ocurra si está usando otros medicamentos para su diabetes (como la insulina), si tiene problemas renales, o si es mayor de 65 años. **Compruebe su peso regularmente; si aumenta rápidamente, informe a su médico.** Entre los síntomas de insuficiencia cardíaca se incluyen:

- falta de aire, si se despierta durante la noche con dificultad para respirar
- cansancio después de haber realizado ejercicio físico suave, como andar
- aumento rápido de peso
- tobillos o pies hinchados.

➔ **Informe a su médico lo antes posible** si tiene cualquiera de estos síntomas tanto si los ha experimentado por primera vez como si estos síntomas empeoran.

**Niveles bajos de azúcar en sangre (*hipoglucemia*):** si está tomando Avandia con otros medicamentos para la diabetes, es más probable que los niveles de azúcar en sangre disminuyan por debajo de lo normal. Los primeros síntomas de una bajada de los niveles de azúcar en sangre son:

- temblores, sudoración, desmayos
- nerviosismo, palpitaciones
- sensación de hambre.

La gravedad puede aumentar dando lugar a confusión y pérdida de conciencia.

➔ **Informe a su médico lo antes posible** si tiene cualquiera de estos síntomas. Puede que necesite reducir la dosis de sus medicamentos.

**Problemas de hígado:** antes de empezar a tomar Avandia tendrá que realizarse un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado. Este análisis puede repetirse por intervalos. Entre los signos de problemas de hígado pueden incluirse:

- náusea y vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- pérdida de apetito
- orina de color oscuro.

➔ **Informe a su médico lo antes posible** si tiene cualquiera de estos síntomas.

**Problemas de ojos:** los pacientes con diabetes pueden tener problemas de visión borrosa causada por hinchazón de la retina en el fondo del ojo (*edema macular*). En raras ocasiones se han producido casos nuevos o empeoramientos de edema macular en pacientes en tratamiento con Avandia y medicamentos similares.

➔ **Informe a su médico** de cualquier preocupación que tenga de su vista.

**Fractura de huesos:** en pacientes con diabetes pueden darse casos de fractura de huesos. Las probabilidades de que esto ocurra pueden ser mayores en los pacientes, especialmente en mujeres, que toman Avandia durante más de un año. Los casos de fractura de huesos más comunes son en pies, manos y brazos.

#### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- dolor en el pecho (*angina de pecho*)
- fractura de huesos
- disminución del número de células sanguíneas (*anemia*)
- pequeño aumento de los niveles de colesterol, aumento de los niveles de grasas en sangre
- aumento de peso, aumento de apetito
- estreñimiento
- hinchazón (*edema*) debido a la retención de líquidos.

#### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- acumulación de líquidos en los pulmones (*edema pulmonar*) que causa dificultad para respirar
- insuficiencia cardíaca
- hinchazón de la retina en el fondo del ojo (*edema macular*)
- el hígado no funciona tan bien como debería (*aumento de las enzimas hepáticas*).

#### **Efectos adversos muy raros**

Puede afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

- reacciones alérgicas
- aumento rápido y excesivo de peso causado por la retención de líquidos.

#### **Si tiene efectos adversos**

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

## **5. CONSERVACIÓN DE AVANDIA**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Avandia después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Avandia

El principio activo es rosiglitazona. Los comprimidos de Avandia se presentan con dosis diferentes. Cada comprimido contiene: 2 mg, 4 mg u 8 mg de rosiglitazona.

Los demás componentes son: carboximetilalmidón de sodio (Tipo A), hipromelosa, hipromelosa 6cP, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), macrogol 3000, triacetato de glicerol y óxido de hierro rojo (E172). Los comprimidos de 4 mg contienen además talco purificado y óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

**Avandia 2 mg** comprimidos son de color rosa y llevan la inscripción “GSK” en una cara y “2” en la otra. Los comprimidos se presentan en envases blíster con 56, 112, 168 ó 180 comprimidos recubiertos con película, ó 56 comprimidos recubiertos con película en un envase con dosis unitarias.

**Avandia 4 mg** comprimidos son de color naranja, y llevan la inscripción “GSK” en una cara y “4” en la otra. Los comprimidos se presentan en envases blíster con 7, 28, 56, 84, 90 ó 112 comprimidos recubiertos con película, ó 56 comprimidos recubiertos con película en un envase con dosis unitarias.

**Avandia 8 mg** comprimidos son de color marrón rojizo y llevan la inscripción “GSK” en una cara y “8” en la otra. Los comprimidos se presentan en envases blíster con 7, 28, 84, 90 ó 112 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializadas algunas dosis de los comprimidos o algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización:** SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

**Responsable de la fabricación:** Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Francia.

or

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>