



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº

5109

BUENOS AIRES, 28 AGO 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012661-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVANDIA / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg - 4 mg - 8 mg, aprobada por Certificado Nº 48.108.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5107

Que a fojas 233 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVANDIA / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg - 4 mg - 8 mg, aprobada por Certificado N° 48.108 y Disposición N° 4627/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 131.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4627/99 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

5101

DISPOSICIÓN N°

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.108 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012661-12-4

DISPOSICION N°

js

5101

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5101** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.108 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVANDIA / ROSIGLITAZONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg - 4 mg - 8 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4627/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006651-99-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2280/11.-	Prospectos de fs. 36 a 131, corresponde 36 a 67.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.108 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **28 AGO 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-012661-12-4

DISPOSICIÓN N° **5107**

js


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

5199



PROYECTO DE PROSPECTO

**AVANDIA®
ROSIGLITAZONA**
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Avandia® se indica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en pacientes en los cuales no se logra alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea y en los cuales está contraindicada o no pueden tolerar pioglitazona.

Alerta: Insuficiencia cardíaca congestiva e Isquemia miocárdica

- Las tiazolidinadonas, de las que forma parte la rosiglitazona, pueden causar o provocar en algunos pacientes una exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Luego de iniciado el tratamiento con **Avandia®** y aumentado la dosis se observará cuidadosamente si en el paciente hay signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca (Incluyendo excesiva y rápida ganancia de peso, disnea y/o edema). Si se desarrollan estos síntomas, la insuficiencia cardíaca se deberá tratar con los tratamientos estándares actuales. Además se deberá considerar la posibilidad de reducir o discontinuar la dosis de **Avandia®**.
- **Avandia®** no se recomienda a pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El inicio de **Avandia®** está contraindicado en pacientes que tengan una clasificación establecida por la NYHA (New York Heart Association) de clase III o IV (ver **CONTRAINDICACIONES**).
- Un meta-análisis con 42 estudios clínicos (duración promedio de 6 meses; 14.237 pacientes en total), la mayoría comparando **Avandia®** contra placebo, mostró un aumento del riesgo de eventos de isquemia miocárdica tales como angina o infarto de miocardio. Otros tres estudios (duración promedio de 41 meses; 14.067 pacientes en total), que compararon **Avandia®** con algunas otras drogas antidiabéticas aprobadas o placebo, no han confirmado o excluido este riesgo. La suma de los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica no permite arribar a una conclusión.

Indicaciones y usos:

Avandia® es un agente antidiabético tiazolidinadiona que está indicado como monoterapia en combinación con una dieta y ejercicios para controlar mejor la glucemia en adultos con tipo 2 de diabetes mellitus. También se indica, como terapia dual, en combinación con metformina o una sulfonilurea, y en terapia triple con ambas medicaciones.

Importante limitación de uso:

- **Avandia®** no debería ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- No se recomienda la coadministración de **Avandia®** con Insulina.
- No se recomienda la coadministración de **Avandia®** con nitratos.

Posología y Modo de administración:

- Monoterapia, terapia dual y terapia triple: Comenzar con 4 mg/día en una única dosis o repartida; no debe excederse de 8 mg/día.
- El incremento de la dosis debe ir acompañado de un monitoreo cuidadoso de los eventos relacionados con la retención de líquido.
- No iniciar el tratamiento con **Avandia®** si el paciente muestra evidencia clínica de una enfermedad hepática o de un incremento en los niveles de transaminasas séricas.

Formas farmacéuticas con los contenidos aprobados de p.a.:

Comprimidos recubiertos de 2 mg, 4 mg y 8 mg de p.a.

Contraindicaciones:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Anderada

1

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MATIENGO ARGENTINA (BUENOS AIRES)
BO - DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 15478



No iniciar el tratamiento en pacientes con historia previa de hipersensibilidad a rosiglitazona o con una establecida insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la clasificación NYHA.

Advertencias y precauciones:

- Puede ocurrir retención de fluidos, que podría desarrollar o agravar una insuficiencia cardiaca.
- El uso combinado de **Avandia**® con insulina y la administración de **Avandia**® en pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA, clase I y II), podrían incrementar el riesgo de un evento cardiovascular.
- Se observó un riesgo incrementado de eventos isquémicos miocárdicos en un meta-análisis de 42 estudios clínicos (EC) (coeficiente de incidencia 2% versus 1,5%).
- No se recomienda el uso de **Avandia**® con nitratos.
- No se recomienda la coadministración de **Avandia**® con Insulina.
- Pueden ocurrir edema, ganancia de peso y anemia dosis dependientes.
- Se ha reportado edema macular.
- Aumento de incidencia de fracturas óseas en mujeres.
- No hay estudios clínicos que puedan establecer conclusiones evidentes en la reducción de riesgos macrovasculares con **Avandia**® ni con cualquier otra droga antidiabética oral.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas frecuentes (>5%) informadas durante los estudios clínicos, sin tener en cuenta la causalidad: Infecciones del tracto respiratorio superior, lastimaduras y dolores de cabeza.

Interacciones medicamentosas:

Las drogas inhibidoras de CYP2C8 (ej. gemfibrozil) pueden aumentar los niveles de rosiglitazona. Las drogas inductoras de CYP2C8 pueden reducir los niveles de rosiglitazona.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **Avandia**® 2 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 2,65 mg (equivalente a 2 mg de Rosiglitazona); Almidón glicolato sódico 7,46 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 1,00 mg; Celulosa microcristalina 29,85 mg; Lactosa monohidrato 108,29 mg; Estearato de magnesio 0,75 mg. Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,80 mg; Dióxido de titanio E171 1,121 mg; Polietilenglicol 3000 0,72 mg; Lactosa 0,585 mg; Triacetina 0,27 mg; Óxido de hierro rojo E172 0,0036 mg.

Cada comprimido recubierto de **Avandia**® 4 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 5,30 mg (equivalente a 4 mg de Rosiglitazona); Almidón glicolato sódico 7,46 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2,00 mg; Celulosa microcristalina 29,85 mg; Lactosa monohidrato 104,64 mg; Estearato de magnesio 0,75 mg. Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,80 mg; Dióxido de titanio E171 0,72 mg; Polietilenglicol 3000 0,72 mg; Talco purificado E171 0,36 mg; Lactosa 0,585 mg; Triacetina 0,27 mg; Óxido de hierro rojo E172 0,018 mg; Óxido de hierro amarillo E172 0,027 mg.

Cada comprimido recubierto de **Avandia**® 8 mg contiene:

Maleato de Rosiglitazona 10,60 mg (equivalente a 8 mg de Rosiglitazona); Almidón glicolato sódico 14,92 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 4,00 mg; Celulosa microcristalina 59,70 mg; Lactosa monohidrato 209,28 mg; Estearato de magnesio 1,5 mg. Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; Dióxido de titanio E171 2,025 mg; Polietilenglicol 3000 1,44 mg; Lactosa 1,17 mg; Triacetina 0,54 mg; Óxido de hierro rojo E172 0,225 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidiabético oral (Código ATC A10BG02).

DESCRIPCIÓN:

Avandia® (maleato de rosiglitazona) es un agente antidiabético oral que actúa principalmente aumentando la sensibilidad a insulina. **Avandia**® se usa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Avandia**® mejora el control glucémico reduciendo, al mismo tiempo, las concentraciones de insulina circulante. Los estudios farmacológicos realizados en modelos animales indican que rosiglitazona mejora la sensibilidad a insulina en el músculo y tejido adiposo, e inhibe la gluconeogénesis hepática.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Moderada

2
S

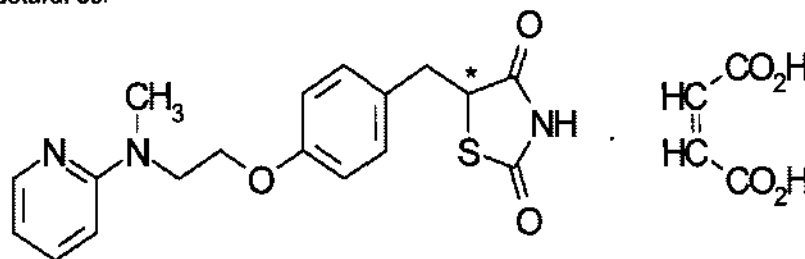
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MESA DE ENTRADAS
FOLIO 37

51071



Rosiglitazona no se relaciona química ni funcionalmente con las sulfonilureas, las biguanidas o los inhibidores de alfa-glucosidasa. Químicamente, el maleato de rosiglitazona es (Z)-2-butenodioato de (±)-5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona, (1:1), con un peso molecular de 473,52 (357,44 base libre). La molécula tiene un centro quiral simple y se presenta como un compuesto racémico. Debido a la rápida interconversión, los enantiómeros son funcionalmente indistinguibles.

La fórmula estructural es:



maleato de rosiglitazona

La fórmula molecular es $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$. El maleato de rosiglitazona es un polvo blanco a casi blanco con un punto de fusión entre 122°C y 123°C. Los valores de pKa del maleato de rosiglitazona son 6,8 y 6,1. Es fácilmente soluble en etanol y en una solución buffer acuosa de pH 2,3; su solubilidad disminuye al aumentar el pH en el rango fisiológico.

INDICACIONES:

Avandia® se indica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en pacientes en los cuales no se logra alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea y en los cuales está contraindicada o no pueden tolerar pioglitazona.

Avandia® es un agente antidiabético tiazolidinadiona que está indicado como monoterapia en combinación con una dieta y ejercicios para controlar mejor la glucemia en adultos con tipo 2 de diabetes mellitus.

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

Avandia® también se indica, como terapia dual, en combinación con una sulfonilurea, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con **Avandia®**, o la dieta, el ejercicio y la monoterapia con una sulfonilurea, son incapaces de generar un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2.

Avandia® también se indica para usarse en combinación con metformina y una sulfonilurea (terapia oral de triple combinación), cuando la dieta, el ejercicio y la terapia de doble combinación con **Avandia®**, metformina o una sulfonilurea, son incapaces de generar un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2.

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

Importante limitación de uso:

- **Avandia®** no deberla ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- No se recomienda la coadministración de **Avandia®** con Insulina.
- No se recomienda la coadministración de **Avandia®** con nitratos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

La rosiglitazona, es un miembro de la clase tiazolidinadiona de agentes antidiabéticos, mejora el control

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scusserra
Apoderada

3

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MADRID ARGENTINA S.P.A.
CO-DIRECCION LEGAL
M.P. 33473

glucémico optimizando la sensibilidad a la insulina. La rosiglitazona es un potente agonista altamente selectivo del receptor gama activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ). En el ser humano, los receptores PPAR γ se encuentran en los tejidos blanco que son clave para la acción de la insulina, como son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR γ regula la transcripción de los genes que responden a la insulina, los cuales se encuentran implicados en el control, transporte y utilización de la glucosa. Los genes que responden a los PPAR γ también participan en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es un rasgo común que caracteriza la patogenia de la diabetes tipo 2. La actividad antidiabética de rosiglitazona ha sido demostrada en modelos animales de diabetes tipo 2, en los cuales la hiperglucemia o el deterioro de la tolerancia a la glucosa, o ambos, son el resultado de la resistencia a insulina en los tejidos blanco. Rosiglitazona reduce las concentraciones sanguíneas de glucosa y disminuye la hiperinsulinemia en el ratón obeso ob/ob, ratón diabético db/db y rata Zucker grasa fa/fa. Rosiglitazona también evita el desarrollo de diabetes franca en modelos, tanto de ratón diabético db/db como de rata Zucker grasa fa/fa. Además, rosiglitazona evita el desarrollo de proteinuria y el deterioro renal en la rata Zucker y, asimismo, aumenta el contenido pancreático de insulina en los ratones db/db y ratas ZDF tratados.

Estos datos fueron predictivos del efecto clínico observado en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento con Avandia[®], ya sea como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o metformina. Al emplear el modelo de valoración de homeostasis (HOMA – del inglés Homeostasis Model Assessment), se observó un aumento en la sensibilidad a insulina (reducción de la resistencia a la insulina) y un incremento en la función de las células beta, después de 26 semanas de tratamiento con Avandia[®]. En estos estudios también se observaron reducciones en las concentraciones plasmáticas medias de productos de desdoblamiento de la pro-insulina.

En modelos animales, se observó que la actividad antidiabética de rosiglitazona es mediada por el aumento en la sensibilidad a la acción de la insulina en el hígado, músculo y tejido adiposo. En el tejido adiposo, hubo un aumento en la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 regulado por insulina. En modelos animales de diabetes tipo 2, rosiglitazona no indujo hipoglucemia y/o deterioro en la tolerancia a la glucosa.

Propiedades Farmacocinéticas

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

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (SD=desvío estándar) de rosiglitazona después de la administración de dosis orales únicas (n=32).

Parámetro	1 mg en ayuno	2 mg en ayuno	8 mg en ayuno	8 mg alimentado
ABC _{0-inf} [ng.h/ml]	358 (112)	733 (184)	2.971 (730)	2.890 (795)
C_{max} [ng/ml]	76 (13)	156 (42)	598 (117)	432 (92)
Vida media [h]	3,16 (0,72)	3,15 (0,39)	3,37 (0,63)	3,59 (0,70)
Cl/F* [l/h]	3,03 (0,87)	2,89 (0,71)	2,85 (0,69)	2,97 (0,81)

*Cl/F = Clearance luego de la administración oral

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona es de 99%. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan aproximadamente 1 hora después de la administración. La administración de rosiglitazona con

3107



alimentos no produjo cambios en la exposición total (ABC), pero hubo una disminución de aproximadamente 28% en la $C_{m\acute{a}x}$ y una demora en $T_{m\acute{a}x}$ (1,75 horas). No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos; por lo tanto, **Avandia**® puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución:

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, la media (CV%) del volumen oral de distribución (V_{ss}/F) de rosiglitazona es de aproximadamente 17,6 (30%) litros. Rosiglitazona exhibe un grado de fijación a proteínas plasmáticas de aproximadamente 99,8%, fijándose principalmente a albúmina.

Metabolismo:

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

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

Un estudio realizado en diez voluntarios normales y sanos demostró que gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8), administrado a dosis de 600 mg dos veces al día, duplicó la exposición sistémica a rosiglitazona en estado estacionario. Se ha demostrado que otros inhibidores de CYP2C8 ocasionan un ligero aumento en la exposición sistémica a rosiglitazona (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e INTERACCIONES**).

Un estudio realizado en diez voluntarios normales y sanos demostró que rifampicina (un inductor de CYP2C8), administrada a dosis de 600 mg al día, disminuyó la exposición sistémica a rosiglitazona en un 65% (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e INTERACCIONES**).

En un estudio de interacciones, realizado en 22 pacientes adultos con psoriasis, se examinó el efecto producido por la administración de dosis repetidas de rosiglitazona (8 mg diarios administrados como una dosis única durante 8 días) en la farmacocinética del metotrexato oral administrado como dosis orales únicas de 5 a 25 mg semanales. Después de administrar rosiglitazona durante 8 días, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{(0-12h)}$ de metotrexato aumentaron 18% (IC del 90%: 11% a 26%) y 15% (IC del 90%: 8% a 23%), respectivamente, en comparación con las mismas dosis de metotrexato administradas en ausencia de rosiglitazona.

Excreción:

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

Farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2:

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de tres estudios clínicos extensos, los cuales incluyeron 642 varones y 405 mujeres con diabetes tipo 2 (con edades de 35 a 80 años), demostraron que la farmacocinética de rosiglitazona no se ve influenciada por la edad, raza, tabaquismo, ni consumo de alcohol. Se observó que, luego de una administración oral tanto el clearance (Cl/F) como el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}/F), aumentan al incrementarse el peso corporal. A lo largo del rango de peso corporal observado en estos análisis (50 a 150 kg), el intervalo de valores pronosticados Cl/F y V_{ss}/F varió en <1,7 veces y <2,3 veces, respectivamente. Además, se observó que el Cl/F de rosiglitazona es mediado tanto por el peso como por el sexo, siendo más bajo (cerca del 15%) en las mujeres.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: En pacientes que padecen insuficiencia renal de grado leve a severo, o en pacientes dependientes de hemodiálisis, no existen diferencias clínicamente significativas en la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Anderada

5

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Calle Arce 4000, Ciudad de Buenos Aires
Código Postal 1414
1414

5101



farmacocinética de rosiglitazona, en comparación con sujetos que exhiben una función renal normal. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de este tipo de pacientes que reciben **Avandia**[®]. Dado que metformina se contraíndica en pacientes con insuficiencia renal, la coadministración de metformina con **Avandia**[®] está contraíndicada en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: El clearance de rosiglitazona libre administrada vía oral fue significativamente más bajo en los pacientes con enfermedades hepáticas de grado moderado a severo (Clase Child-Pugh B/C), en comparación con la de sujetos sanos. Como resultado, hubo un aumento en la C_{max} no fija y el ABC_{0-inf} de 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de rosiglitazona fue aproximadamente 2 horas más prolongada en los pacientes con enfermedades hepáticas, en comparación con la de sujetos sanos.

No se debe iniciar el tratamiento con **Avandia**[®] si el paciente exhibe indicios clínicos de enfermedad hepática activa o aumentos en las concentraciones séricas de aminotransferasas (ALT >2,5 X el límite superior normal) en la línea basal.

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

Sexo: Los resultados obtenidos del análisis farmacocinético poblacional mostraron que el clearance medio de rosiglitazona en mujeres (n=405) fue aproximadamente 6% más bajo, en comparación con la de los pacientes varones del mismo peso corporal (n=642).

Administrada tanto en monoterapia, como en combinación con metformina, **Avandia**[®] mejoró el control glucémico, tanto en hombres como en mujeres. En estudios de combinación con metformina, se demostró eficacia sin que hubiera diferencias entre los sexos en lo referente a la respuesta glucémica.

En estudios de monoterapia, se observó una mayor respuesta terapéutica en mujeres; sin embargo, en pacientes con mayor obesidad, las diferencias entre los sexos fueron menos evidentes. Para un determinado índice de masa corporal (BMI), las mujeres tendieron a tener una masa de grasa mayor que la de los hombres. Como el PPAR γ molecular objetivo se expresa en los tejidos adiposos, esta característica diferencial podría representar, cuando menos parcialmente, la mayor respuesta a **Avandia**[®] en las mujeres. Como la terapia debe individualizarse, no es necesario realizar ajustes en la dosificación basándose únicamente en el sexo.

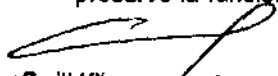
Raza: Los resultados obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional, el cual incluyó sujetos de orígenes étnicos caucásico, negro y otros, indican que la raza no influye en la farmacocinética de rosiglitazona.

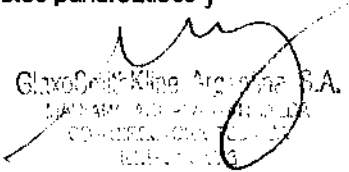
Pediátricos: El análisis farmacocinético poblacional, en el cual se incluyeron 96 pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad y 35 a 178 kg de peso corporal, sugirió que los niños y los adultos presentan un Cl/F promedio similar. En la población pediátrica, el Cl/F individual se encontró en el mismo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

Estudios clínicos

En estudios clínicos, el tratamiento con **Avandia**[®] produjo una mejora en el control glucémico, medida por las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas (GPA) y hemoglobina A1c (HbA1c), con una reducción concurrente en las concentraciones de insulina y péptido C. También hubo una reducción en las concentraciones posprandiales de glucosa e insulina. Esto concuerda con el mecanismo de acción de **Avandia**[®] como un sensibilizador a insulina. La mejoría en el control glucémico fue duradera, con un mantenimiento del efecto durante 52 semanas. La dosis diaria máxima recomendada es de 8 mg. Los estudios de extensión de dosificación sugirieron que no se obtuvo beneficio adicional alguno al administrar una dosis total diaria de 12 mg.

La adición de **Avandia**[®], a un tratamiento con metformina o a un tratamiento con una sulfonilurea, produjo reducciones significativas en la hiperglucemia, en comparación con cualquiera de estos agentes administrados como monoterapia. Estos resultados concuerdan con un efecto sinérgico observado en el control glucémico cuando **Avandia**[®] se administra en terapia de combinación. Además, rosiglitazona preservó la función de las células beta, como lo mostró el aumento en la masa de islotes pancreáticos y


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
CALLE 14 N° 1000 - BUENOS AIRES
CORREO ELECTRÓNICO: gsk@argentina.com.ar
TEL: 011 4380 1000

51077



contenido de insulina y evitó el desarrollo de hiperglucemia franca en modelos animales de diabetes tipo 2.

La reducción en la hiperglucemia se asoció con un aumento en el peso corporal. En los estudios clínicos de 26 semanas de duración, el aumento medio en el peso corporal de los pacientes tratados con **Avandia**[®] fue de 1,2 kg (4 mg diarios) y 3,5 kg (8 mg diarios), cuando se administró como monoterapia, y de 0,7 kg (4 mg diarios) y de 2,3 kg (8 mg diarios), cuando se administró en combinación con metformina. En estos estudios se observó una pérdida media de peso corporal de aproximadamente 1 kg, tanto con placebo como con metformina administrados como monoterapia. En el estudio de 52 semanas de duración controlado con glibenclámda, hubo un aumento medio de peso corporal de 1,75 kg y 2,95 kg en pacientes tratados con 4 mg y 8 mg de **Avandia**[®] al día, respectivamente, frente a 1,9 kg en pacientes tratados con glibenclámda.

En los estudios clínicos de **Avandia**[®] no se excluyó a los pacientes que presentaban anomalías en el perfil lipídico. En todos los estudios controlados de 26 semanas de duración, y a lo largo del intervalo de dosificación recomendado, **Avandia**[®] administrado como monoterapia se asoció con elevaciones en las concentraciones de colesterol total, LDL y HDL, así como con disminuciones en las concentraciones de ácidos grasos libres. Estos cambios fueron estadística y significativamente diferentes de los observados en los controles con placebo o glibenclámda (Ver Tabla 2).

Los aumentos en las concentraciones de LDL se produjeron principalmente durante los primeros 1 a 2 meses de tratamiento con **Avandia**[®] y las concentraciones de LDL permanecieron elevadas por encima de la línea basal durante todos los estudios. En contraste, las concentraciones de HDL siguieron aumentando con el transcurso del tiempo. Como resultado, la relación LDL/HDL alcanzó un nivel máximo después de 2 meses de tratamiento y luego pareció decrecer con el tiempo. Debido a la naturaleza temporal en los cambios lipídicos, el estudio de 52 semanas de duración controlado con glibenclámda es sumamente adecuado para valorar los efectos a largo plazo sobre los lípidos. En la línea basal, en la semana 26 y en la semana 52, los índices promedios de la relación LDL/HDL fueron de 3,1; 3,2 y 3,0, respectivamente, al administrar 4 mg de **Avandia**[®] dos veces al día. Los valores correspondientes de glibenclámda fueron de 3,2; 3,1 y 2,9. Las diferencias en el cambio de la línea basal entre **Avandia**[®] y glibenclámda a la semana 52 fueron estadísticamente significativas.

El perfil lipídico posterior al tratamiento con **Avandia**[®] administrada en combinación con metformina, sulfonilurea o insulina, generalmente es similar al observado en la monoterapia con **Avandia**[®] (es decir, elevaciones en las concentraciones de colesterol total, LDLc y HDLc, así como disminuciones en las concentraciones de ácidos grasos libres).

En estudios clínicos controlados, se ha observado que rosiglitazona aumenta la relación colesterol LDL:apolipoproteína B en forma consistente con un cambio beneficioso en el tamaño de la partícula LDL de pequeñas partículas densas de LDL a partículas más grandes, más flotantes. Este cambio ha sido confirmado con la medición de la flotabilidad (Rf) de la partícula LDL después de 8 semanas de tratamiento con rosiglitazona en un estudio abierto.

Los cambios en los triglicéridos que se observaron durante el tratamiento con **Avandia**[®] fueron variables y, por lo general, no fueron estadísticamente diferentes de los observados en los controles con placebo o glibenclámda.

Como **Avandia**[®] no estimula la secreción de insulina, no es de esperarse que se produzca hipoglucemia al administrarlo como monoterapia o en combinación con metformina. En estudios controlados realizados en pacientes tratados con **Avandia**[®] a dosis totales diarias de hasta 4 mg administrados en combinación con una sulfonilurea, la incidencia de hipoglucemia (4,8%) fue similar a la del grupo tratado con una sulfonilurea sola (5,9%).

Tabla 2. Resumen de cambios lipídicos medios en estudios de monoterapia de 26 semanas controlados con placebo y de 52 semanas controlado con glibenclámda.

	Estudios controlados con placebo Semana 26		Estudio controlado con glibenclámda Semana 26 y Semana 52				
	Placebo	Avandia [®]	Titulación de glibenclámda		Avandia [®] 8 mg		
		4 mg al	8 mg	Semana	Semana	Semana	Semana

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aponderada

7

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Mesa de Entradas
Mesa de Entradas

5107



		día*	al día*	26	52	26	52
Ácidos grasos libres							
N	207	428	436	181	168	166	145
Línea basal (media)	18,1	17,5	17,9	26,4	26,4	26,9	26,6
% cambio de la línea basal (medio)	+0,2%	-7,8%	-14,7%	-2,4%	-4,7%	-20,8%	-21,5%
LDL							
N	190	400	374	175	160	161	133
Línea basal (media)	123,7	126,8	125,3	142,7	141,9	142,1	142,1
% cambio de la línea basal (medio)	+4,8%	+14,1%	+18,6%	-0,9%	-0,5%	+11,9%	+12,1%
HDL							
N	208	429	436	184	170	170	145
Línea basal (media)	44,1	44,4	43,0	47,2	47,7	48,4	48,3
% cambio de la línea basal (medio)	+8,0%	+11,4%	+14,2%	+4,3%	+8,7%	+14,0%	+18,5%

* Se combinaron grupos de dosificación de 1 vez al día y 2 veces al día.

Monoterapia:

Un total de 2.315 pacientes con diabetes tipo 2, tratados previamente sólo con dieta o medicación(es) anti-diabética(s), recibió tratamiento con **Avandia®** administrado como monoterapia en seis estudios doble ciegos, los cuales incluyeron dos estudios de 26 semanas de duración y controlados con placebo, un estudio de 52 semanas de duración y controlado con glibenclamida, así como tres estudios de extensión de dosificación, controlados con placebo y de 8 a 12 semanas de duración. Se suspendió la administración del medicamento o medicamentos anti-diabéticos previos y se incluyó a los pacientes a un período de inducción con placebo, de 2 a 4 semanas de duración, antes de la distribución aleatoria. Se realizaron dos estudios doble ciegos, de 26 semanas de duración y controlados con placebo, en pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (GPA media en la línea basal de aproximadamente 228 mg/dl y HbA1c media en la línea basal de 8,9%). El tratamiento con **Avandia®** produjo mejorías estadísticamente significativas en GPA y HbA1c, en comparación con el estado basal y en relación con el placebo (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros glucémicos en dos estudios de 26 semanas controlados con placebo.

ESTUDIO A	Placebo	Avandia® 2 mg dos veces al día	Avandia® 4 mg dos veces al día
N	158	166	169
GPA (mg/dl)			
Estado basal (medio)	229	227	220
Cambio desde el estado basal (medio)	19	-38	-54
Diferencia con el placebo (media ajustada)	-	-58*	-76*
Respondedores (disminución desde el estado basal \geq 30 mg/dl)	16%	54%	64%
HbA1c (%)			

Estado basal (medio)	9,0	9,0	8,8		
Cambio desde el estado basal (medio)	0,9	-0,3	-0,6		
Diferencia con el placebo (media ajustada)	-	-1,2*	-1,5*		
Respondedores (disminución desde el estado basal \geq 0,7%)	6%	40%	42%		
ESTUDIO B	Placebo	Avandia® 4 mg una vez al día	Avandia® 2 mg dos veces al día	Avandia® 8 mg una vez al día	Avandia® 4 mg dos veces al día
N	173	180	186	181	187
GPA (mg/dl)					
Estado basal (medio)	225	229	225	228	228
Cambio desde el estado basal (medio)	8	-25	-35	-42	-55
Diferencia con el placebo (media ajustada)	-	-31*	-43*	-49*	-62*
Respondedores (disminución desde el estado basal \geq 30 mg/dl)	19%	45%	54%	58%	70%
HbA1c (%)					
Estado basal (medio)	8,9	8,9	8,9	8,9	9,0
Cambio desde el estado basal (medio)	0,8	0,0	-0,1	-0,3	-0,7
Diferencia con el placebo (media ajustada)	-	-0,8*	-0,9*	-1,1*	-1,5*
Respondedores (disminución desde el estado basal \geq 0,7%)	9%	28%	29%	39%	54%

* <0,0001 en comparación con placebo.

Quando se administró a la misma dosis total diaria, **Avandia®** administrada en dosis divididas dos veces al día fue, en general, más eficaz en la reducción de GPA y HbA1c, en comparación con la administración de una dosis una vez al día. Sin embargo, para HbA1c, la diferencia entre las dosis de 4 mg una vez al día y 2 mg dos veces al día no fue estadísticamente significativa.

Se evaluó el mantenimiento del efecto a largo plazo en un estudio doble ciego, de 52 semanas de duración y controlado con glibenclamida, en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente al tratamiento con 2 mg de **Avandia®** administrados dos veces al día (N=195), ó con 4 mg de **Avandia®** administrados dos veces al día (N=189), ó glibenclamida (N=202), durante 52 semanas. Los pacientes bajo tratamiento con glibenclamida recibieron una dosis inicial de 2,5 mg/día ó 5,0 mg/día. Luego, la dosis se tituló con incrementos de 2,5 mg/día, a lo largo de las siguientes 12 semanas, hasta una dosis máxima de 15,0 mg/día, para llevar el control de la glucemia a un nivel óptimo. En lo sucesivo, la dosis de glibenclamida se mantuvo constante.

La mediana de la dosis titulada de glibenclamida fue de 7,5 mg. Todos los tratamientos produjeron una mejoría estadísticamente significativa en el control glucémico desde el estado basal (Ver Figuras 1 y 2).

Al final de la semana 52, la reducción desde el estado basal en GPA y HbA1c fue de -40,8 mg/dl y -0,53% al administrar 4 mg de Avandia® dos veces al día; de -25,4 mg/dl y -0,27% al administrar 2 mg de Avandia® dos veces al día; y de -30,0 mg/dl y -0,72% al administrar glibenclámda. Para HbA1c, la diferencia entre la administración de 4 mg de Avandia® dos veces al día y glibenclámda no fue estadísticamente significativa en la semana 52. El descenso inicial en GPA con glibenclámda fue mayor que con Avandia®, sin embargo este efecto fue menos duradero con el transcurso del tiempo. La mejoría en el control glucémico que se observó en la semana 26 al administrar 4 mg de Avandia® dos veces al día, se mantuvo hasta la semana 52 del estudio.

Figura 1. GPA media en el transcurso del tiempo en un estudio de 52 semanas controlado con glibenclámda.

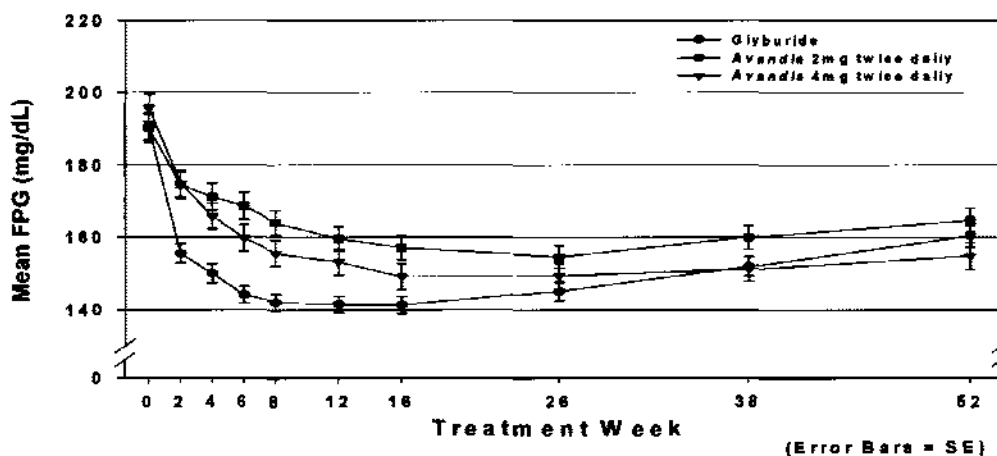
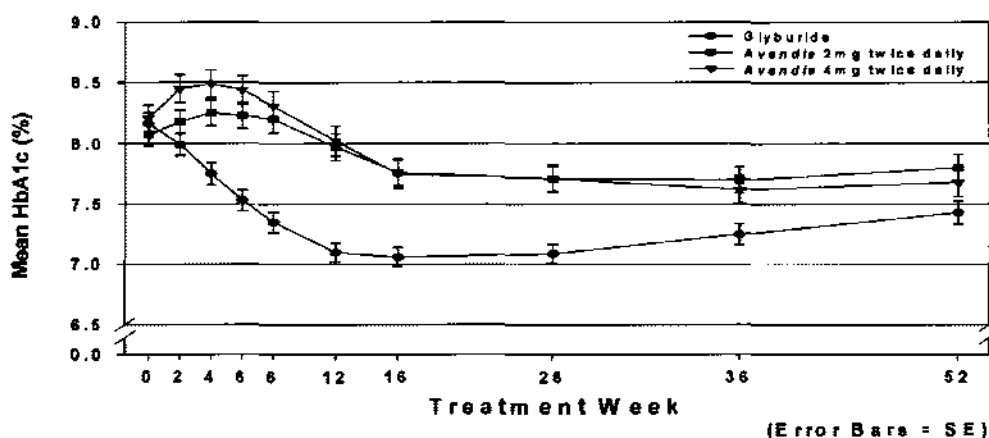


Figura 2. HbA1c media en el transcurso del tiempo en un estudio de 52 semanas controlado con glibenclámda.



Se presentó hipoglucemia en 12,1% de los pacientes tratados con glibenclámda, frente a 0,5% (2 mg administrados dos veces al día) y 1,6% (4 mg administrados dos veces al día) de los pacientes tratados con Avandia®. Las mejorías en el control glucémico se asociaron con un aumento medio en el peso corporal de 1,75 kg y 2,95 kg en los pacientes tratados con 2 mg y 4 mg de Avandia® dos veces al día respectivamente, frente a 1,9 kg en los tratados con glibenclámda. En los pacientes tratados con Avandia®, las concentraciones de péptido C, insulina, pro-insulina y productos de desdoblamiento de la pro-insulina se redujeron significativamente de una manera dosis dependiente, en comparación con un

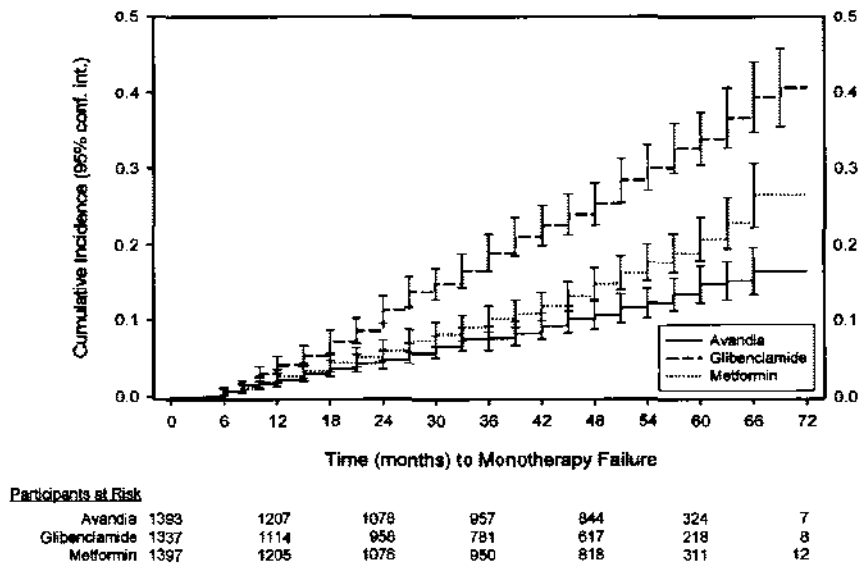
5107



aumento observado en los pacientes tratados con glibenclamida.

ADOPT (del inglés - A Diabetes Outcome Progression Trial) fue un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con una duración terapéutica de 4 - 6 años (duración media de 4 años), en el cual se comparó la administración de **Avandia**® administrada a dosis de 4 a 8 mg/día, con metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 sujetos que no habían recibido tratamiento farmacológico previo y que fueron recientemente diagnosticados (≤ 3 años) con diabetes tipo 2. El criterio principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el fracaso de la monoterapia, definido como un valor confirmado de GPA >180 mg/dl. El tratamiento inicial con **Avandia**® redujo el riesgo de fracaso de la monoterapia en 32% en comparación con metformina y en 63% en comparación con glibenclamida, durante el curso del estudio (Ver Figura 3).

Figura 3. Tiempo transcurrido hasta el fracaso de la monoterapia.



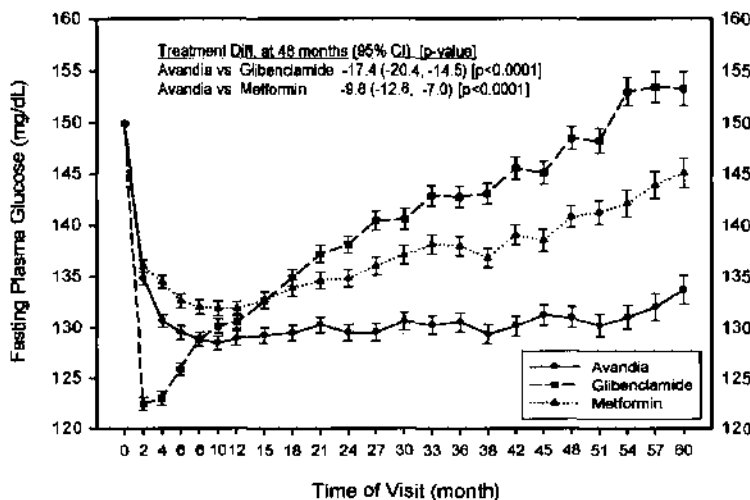
A los 4 años, la reducción media ajustada de GPA desde el estado basal, fue significativamente superior al administrar **Avandia**® que al administrar metformina (diferencia entre tratamientos de -9,8 mg/dl, $p < 0,0001$) y glibenclamida (diferencia entre tratamientos de -17,4 mg/dl, $p < 0,0001$) (Ver Figura 4).

Figura 4. Concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas a través del tiempo.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Avenida Corrientes 1150
 1043 Buenos Aires, Argentina
 Tel: +54 11 4386 1000
 Fax: +54 11 4386 1001
 www.gsk.com.ar

5107



Number of Patients:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Avandia	1390	1161	1059	938	826	317					
Glibenclamide	1334	1094	943	771	612	213					
Metformin	1394	1163	1052	938	802	310					

A los 4 años, la reducción media de HbA1c desde el estado basal, fue significativamente superior al administrar **Avandia**[®] que al administrar metformina (-0,13%, p=0,0019) y glibenclamida (-0,42%, p<0,0001). **Avandia**[®] demostró que posee un efecto más prolongado en el control glucémico al mantener una concentración media de HbA1c de <7,0% hasta la visita realizada a los 57 meses, en comparación con 45 meses con metformina y 33 meses con glibenclamida. La mayor durabilidad del control glucémico alcanzado con **Avandia**[®] fue consistente con el incremento en la sensibilidad a insulina, acompañado por la reducción en la velocidad de pérdida de la función de las células β, en comparación con la durabilidad alcanzada al administrar metformina o glibenclamida. **Avandia**[®] fue asociada con una mejoría de 12,6% (p<0,001) en la sensibilidad a insulina (HOMA-S) en comparación con metformina y con una mejoría de 41,2% (p<0,001) en comparación con glibenclamida, a los 4 años de administración. Después de 6 meses, la velocidad anual de disminución en la función de las células β (HOMA-B) fue significativamente inferior al administrar **Avandia**[®] (-2,0%) que metformina (-3,1%; p = 0,02) y glibenclamida (-6,1%; p < 0,001).

En este estudio, los efectos adversos observados fueron consistentes con el perfil de efectos adversos conocidos en cada uno de los tratamientos, donde además se observó que las mujeres experimentaron un aumento en la incidencia de fracturas óseas al recibir tratamiento con **Avandia**[®] (Ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y Estudios Clínicos – Salud ósea**).

El estudio RECORD (descrito más adelante) utilizó un diseño de control activo para proporcionar un control glucémico comparable entre los grupos, con un objetivo de HbA1c ≤7% para todos los sujetos. El cambio a través del tiempo en HbA1c y GPA de sujetos tratados con **Avandia**[®] y metformina o sulfonilurea, así como los cambios en la sensibilidad a insulina y los estimados de la función de las células β (cuantificados a través de HOMA), fueron cualitativamente similares a las observaciones del estudio ADOPT (descrito previamente).

Combinación con metformina

Un total de 670 pacientes con diabetes tipo 2 participó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, de 26 semanas de duración y controlados con placebo/activos, diseñados para valorar la eficacia de **Avandia**[®] en combinación con metformina. Se adicionó **Avandia**[®], administrada a regímenes de dosificación de una o dos veces al día, a la terapia de los pacientes inadecuadamente controlados con una dosis máxima (2,5 g/día) de metformina.

En un estudio, los pacientes inadecuadamente controlados con 2,5 g/día de metformina (estado basal medio de GPA 216 mg/dl y estado basal medio de HbA1c 8,8%) fueron distribuidos aleatoriamente para

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Avenida Corrientes 1250
 C.C. - BUENOS AIRES
 M.P. 10473

5107



recibir 4 mg de **Avandia**[®] una vez al día, 8 mg de **Avandia**[®] una vez al día o placebo, además de metformina. En los pacientes tratados con las combinaciones de metformina y **Avandia**[®] a una dosis de 4 mg una vez al día y **Avandia**[®] a una dosis de 8 mg una vez al día, se observó una mejoría estadísticamente significativa en GPA y HbA1c, en comparación con los pacientes que continuaron con la monoterapia con metformina (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros glucémicos en un estudio de combinación de 26 semanas.

	Metformina	Avandia[®] 4 mg una vez al día + metformina	Avandia[®] 8 mg una vez al día + metformina
N	113	116	110
GPA (mg/dl)			
Estado basal (medio)	214	215	220
Cambio desde el estado basal (medio)	6	-33	-48
Diferencia de metformina sola (media ajustada)	-	-40*	-53*
Respondedores (disminución desde el estado basal de ≥ 30 mg/dl)	20%	45%	61%
HbA1c (%)			
Estado basal (medio)	8,6	8,9	8,9
Cambio desde el estado basal (medio)	0,5	-0,6	-0,8
Diferencia de metformina sola (media ajustada)	-	-1,0*	-1,2*
Respondedores (disminución desde el estado basal de $\geq 0,7\%$)	11%	45%	52%

* $<0,0001$ en comparación con metformina.

En un segundo estudio de 26 semanas de duración, en el cual pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con 2,5 g/día de metformina fueron aleatorizados para recibir la combinación de **Avandia**[®] 4 mg dos veces por día (N=105) o continuar con metformina solamente. En los pacientes que recibieron la combinación se observó una mejoría estadísticamente significativa en el control glucémico con un efecto medio de tratamiento en GPA de -56 mg/dl y un efecto medio de tratamiento en HbA1c de -0,8% sobre la monoterapia. La combinación de metformina y **Avandia**[®] generó menores concentraciones de GPA y HbA1c que cualquiera de los ingredientes por sí solo. Pacientes inadecuadamente controlados con una dosis máxima (2,5 g/día) de metformina, que fueron cambiados a una monoterapia con **Avandia**[®], mostraron pérdida de control glucémico, evidenciada por aumentos en las concentraciones de GPA y HbA1c. En este grupo también se observaron aumentos en las concentraciones de LDL y VLDL.

Combinación con sulfonilurea

Un total de 1.216 pacientes con diabetes tipo 2 participó en tres estudios aleatorizados, doble ciegos, de 26 semanas de duración y controlados con placebo/activos, diseñados para evaluar la eficacia de **Avandia**[®] en combinación con sulfonilurea. Se adicionó **Avandia**[®], administrada una o dos veces al día, al tratamiento de los pacientes inadecuadamente controlados con sulfonilurea.

En el primer estudio, los pacientes inadecuadamente controlados con una dosis constante de

glibenclamida, glipizida o gliclazida (media de GPA 205 mg/dl y media de HbA1c 9,2%), fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 1 mg de Avandia® dos veces al día ó 2 mg de Avandia® dos veces al día. En el segundo estudio, los pacientes inadecuadamente controlados con al menos la mitad de la dosis máxima de glibenclamida (≥ 10 mg/día), fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya sea 2 mg de Avandia® una vez al día, 4 mg de Avandia® una vez al día ó monoterapia con glibenclamida. En los pacientes tratados con una combinación de sulfonilurea y 2 mg diarios de Avandia® y 4 mg diarios Avandia®, se observó una mejoría estadísticamente significativa en GPA y HbA1c, en comparación con los que continuaron con la monoterapia con sulfonilurea (Ver Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros glucémicos en dos estudios de combinación de 26 semanas.

ESTUDIO C	Sulfonilurea	Avandia® 1 mg dos veces al día + sulfonilurea	Avandia® 2 mg dos veces al día + sulfonilurea
N	192	199	183
GPA (mg/dl)			
Estado basal (medio)	207	204	205
Cambio desde el estado basal (medio)	6	-17	-38
Diferencia de la sulfonilurea sola (media ajustada)	-	-24*	-44*
Respondedores (disminución desde el estado basal ≥ 30 mg/dl)	21%	38%	56%
HbA1c (%)			
Estado basal (medio)	9,2	9,2	9,2
Cambio desde el estado basal (medio)	0,2	-0,5	-0,9
Diferencia de la sulfonilurea sola (media ajustada)	-	-0,6*	-1,0*
Respondedores (disminución desde el estado basal $\geq 0,7\%$)	19%	39%	60%
Objetivo ($\leq 8\%$ en la semana 26)	21%	35%	49%
ESTUDIO D	Sulfonilurea	Avandia® 2 mg una vez al día + sulfonilurea	Avandia® 4 mg una vez al día + sulfonilurea
N	115	114	116
GPA (mg/dl)			
Estado basal (medio)	209	222	214
Cambio desde el estado basal (medio)	23	-11	-25
Diferencia de la sulfonilurea sola (media ajustada)	-	-29*	-47*
Respondedores (disminución desde el estado basal ≥ 30 mg/dl)	13%	37%	46%
HbA1c (%)			
Estado basal (medio)	8,9	9,3	9,1

5199



Cambio desde el estado basal (medio)	0,6	0,0	-0,3
Diferencia de la sulfonilurea sola (media)	-	-0,6*	-0,9*
Respondedores (disminución desde el estado basal \geq 0,7%)	6%	28%	29%
Objetivo (\leq 8% en la semana 26)	17%	25%	42%

* \leq 0,0001 en comparación con sulfonilurea.

En el tercer estudio, se observó una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico con un efecto medio de tratamiento de GPA de -56 mg/dl y de HbA1c de -1,4% sobre la monoterapia con glibenclamida, en los pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima de glibenclamida (20 mg diarios), los cuales fueron distribuidos aleatoriamente para recibir la combinación de 2 mg de Avandia® dos veces al día y glibenclamida (N=98). La combinación de glibenclamida y Avandia® generó menores concentraciones de GPA y HbA1c que cualquiera de los agentes por sí solo. Los pacientes inadecuadamente controlados con una dosis máxima de glibenclamida (20 mg diarios), los cuales fueron cambiados a la dosis más baja recomendada de Avandia® como monoterapia, mostraron pérdida de control glucémico, evidenciada por aumentos en las concentraciones de GPA y HbA1c.

Combinación con Insulina

En un estudio de combinación de dosis fijas de rosiglitazona-metformina más insulina, se administró la dosis máxima de rosiglitazona-metformina (4mg/1g dos veces al día) a sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante un período de inducción de 8 semanas de duración, después del cual los sujetos que requirieron un control glucémico adicional fueron distribuidos aleatoriamente para seguir recibiendo un tratamiento con rosiglitazona-metformina e iniciar una terapia con insulina, o bien, para cambiar el tratamiento con rosiglitazona-metformina por placebo e iniciar una terapia con insulina durante la fase doble ciega de 24 semanas de duración del estudio. Los sujetos que padecían insuficiencia cardiaca congestiva, o que desarrollaron edema, o cuyo edema experimentó un agravamiento durante el período de inducción del tratamiento con rosiglitazona-metformina, no fueron elegibles para la distribución aleatoria. La adición de insulina a la terapia con rosiglitazona-metformina fue superior a la monoterapia con insulina en la reducción de las concentraciones de HbA1c (-1,96% vs -1,32%; diferencia media entre tratamientos de 0,65%; $p < 0,0001$). Además, la dosis total diaria media final de insulina fue significativamente más baja en el grupo tratado con rosiglitazona-metformina más insulina (33,2 U vs. 58,6 U; diferencia media entre tratamientos de 25,4 U; $p < 0,0001$). La proporción de sujetos que reportaron eventos adversos durante el tratamiento (43%) fue similar a la de los sujetos que fueron cambiados de un tratamiento con la dosis máxima de rosiglitazona-metformina a una monoterapia con insulina (38%). Los porcentajes de sujetos que reportaron hipoglucemia fueron similares (43% y 45%, respectivamente) entre los grupos tratados con rosiglitazona-metformina más insulina y con monoterapia de insulina. Se reportaron casos de edema en 7% de los sujetos que recibieron rosiglitazona-metformina más insulina y en 3% de los sujetos que recibieron insulina como monoterapia. En ninguno de los tratamientos se reportaron eventos de insuficiencia cardiaca.

En dos estudios aleatorizados, doble ciegos, de 26 semanas de duración, con dosis fija y diseñados para valorar la eficacia y la seguridad de Avandia® en combinación con insulina, los pacientes inadecuadamente controlados con insulina (65 a 76 unidades/día, intervalo medio en la línea basal), fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 4 mg de Avandia® más insulina (n = 206) o placebo más insulina (n = 203). La duración media de la enfermedad en estos pacientes fue de 12 a 13 años. En comparación con la combinación de insulina más placebo, las dosis únicas o divididas de 4 mg diarios de Avandia® más insulina generaron una reducción significativa en GPA (reducción media de 32 a 40 mg/dl) y HbA1c (reducción media de 0,6% a 0,7%). Aproximadamente un 40% de todos los pacientes tratados con Avandia® disminuyó su dosis de insulina.

En un estudio doble ciego, realizado en pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban insuficiencia renal crónica (112 recibieron 4 mg u 8 mg de Avandia® más insulina y 108 recibieron insulina como control), no surgieron preocupaciones adicionales sobre la seguridad de estos pacientes con alteración renal, en comparación con aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que no presentaban insuficiencia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

[Handwritten signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina

renal.

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

Combinación con metformina y una sulfonilurea (terapia oral de triple combinación)

En dos estudios doble ciego, al administrar **Avandia®** en combinación con una sulfonilurea (glibenclámda) y metformina (terapia oral de triple combinación), se evidenció una mejoría del control glucémico en los pacientes inadecuadamente controlados con una terapia de doble combinación con una sulfonilurea (glibenclámda) y metformina.

Seguridad cardiovascular

Estudios clínicos controlados:

El estudio RECORD (del inglés - Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un estudio extenso (de 4.447 sujetos), abierto, aleatorizado y controlado (con una media de seguimiento de 5,5 años) en el cual pacientes con Diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con las dosis máximas permitidas o máximas toleradas de metformina o sulfonilurea (glibenclámda, gliclazida o glimepirida) fueron aleatorizados para recibir terapia de adición con **Avandia®** o control activo (metformina/sulfonilurea), de acuerdo a su terapia antidiabética oral de base. En estos pacientes, la duración mediana de la diabetes fue de aproximadamente 7 años. El criterio primario de evaluación adjudicado fue la primera ocurrencia de hospitalización por evento cardiovascular (CV) (incluyendo hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. No se observó diferencia alguna en los eventos adjudicados de los criterios primarios de valoración para los grupos de tratamiento de combinación con **Avandia®** (321/2.220) frente al grupo de tratamiento con control activo (323/2.227) [Hazard ratio 0,99 (IC del 95%: 0,85; 1,16)], cumpliendo con el criterio predefinido de no inferioridad de 1,20 (p de no inferioridad = 0,02). No hubo diferencias significativas en los criterios secundarios clave de valoración (Ver Tabla 6), excepto en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la cual fue significativamente más alta en el grupo de tratamiento de combinación con **Avandia®**.

Tabla 6. Criterios secundarios de valoración de muertes y hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el estudio RECORD.

	Combinación con Avandia® (n=2.220)	Control activo (n=2.227)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor p*
	n (%) de sujetos con evento			
Muerte por cualquier causa	136 (6,1)	157 (7,0)	0,86 (0,68; 1,08)	0,19
Muerte CV	60 (2,7)	71 (3,2)	0,84 (0,59; 1,18)	0,32
MACE (muerte CV, IM agudo, accidente cerebro-vascular)	154 (6,9)	165 (7,4)	0,93 (0,74; 1,15)	0,50
IM agudo (fatal y no fatal)	64 (2,9)	56 (2,5)	1,14 (0,80; 1,63)	0,47
Accidente cerebro-vascular (fatal y no fatal)	46 (2,1)	63 (2,8)	0,72 (0,49; 1,06)	0,10
ICC (fatal y no fatal)	61 (2,7)	29 (1,3)	2,10 (1,35; 3,27)	0,001

* Valores p <0,05 indican diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Como la tasa global de eventos CV fue menor que la anticipada, la interpretación de los subgrupos con

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Calle de los Ríos 1000
1417 Buenos Aires
Argentina

5107



pequeño número de sujetos es limitada. En el grupo de tratamiento de combinación con **Avandia**[®], más sujetos con antecedentes basales de cardiopatía isquémica (IHD) experimentaron un evento del criterio primario de valoración (105 versus 88) que en el grupo de control activo [Hazard ratio 1,26 (IC del 95% 0,95; 1,68); p de interacción = 0,055]. Este desequilibrio estuvo representado principalmente por más sujetos que experimentaron insuficiencia cardíaca en el grupo de tratamiento de combinación con **Avandia**[®] (17 versus 8). Los eventos de infarto de miocardio (20 versus 19), accidente cerebrovascular (10 versus 9), muerte cardiovascular (23 versus 24) o muerte por todas las causas (43 versus 45) fueron similares entre los grupos en sujetos con IHD en el estado basal. Además, el riesgo relativo de desarrollar eventos ICC fue similar en sujetos con y sin IHD en el estado basal. El desequilibrio en el criterio primario de valoración en el subgrupo IHD no pudo atribuirse a los componentes de la IHD en el estado basal (angina de pecho estable o infarto de miocardio previo). Por lo tanto, es incierta la significancia clínica de este hallazgo.

En el estudio ADOPT (Ver Estudios Clínicos - Monoterapia), los pacientes con cualquier clase de insuficiencia cardíaca, angina de pecho inestable o severa, o hipertensión no controlada, no fueron elegibles para ingresar en el estudio. Debido a que hubo una mayor tasa de abandono en el grupo tratado con gliburida/glibenclamida, fue importante señalar las tasas pacientes-año, además de las tasas de incidencia. La adjudicación posterior al estudio de eventos de IM y muerte CV fue realizada por 2 cardiólogos externos ciegos al estudio. La tasa de eventos de IM adjudicados que se observó entre los pacientes bajo monoterapia con **Avandia**[®] (0,4 eventos por 100 Pacientes-Año; 1,4% de los pacientes), monoterapia con metformina (0,4 eventos por 100 Pacientes-Año, 1,2% de los pacientes) y monoterapia con gliburida/glibenclamida (0,4 eventos por 100 Pacientes-Año, 1,0% de los pacientes), fue comparable. El número de muertes CV adjudicadas en el grupo tratado con rosiglitazona (0,12 eventos por 100 Pacientes-Año, 0,4%) fue comparable con la del grupo tratado con metformina (0,16 eventos por 100 Pacientes-Año, 0,6%) y menor que la del grupo tratado con gliburida/glibenclamida (0,28 eventos por 100 Pacientes-Año, 0,83%). No se adjudicaron los eventos adversos graves de ICC. En el grupo tratado con **Avandia**[®], la tasa de eventos (0,24 eventos por 100 Pacientes-Año, 0,8%) fue comparable con la del grupo tratado con metformina (0,24 eventos por 100 Pacientes-Año, 0,8%). Sin embargo, los pacientes que recibieron gliburida/glibenclamida experimentaron una menor tasa de eventos de ICC (0,07 eventos por 100 Pacientes-Año, 0,2%).

El estudio DREAM (del inglés - Diabetes Reduction Assessment with Rosiglitazone and Ramipril Medication) fue un estudio de 3 a 5 años de duración, aleatorizado, controlado con placebo y realizado en pacientes con intolerancia a la glucosa y/o glucosa en ayuno alterada. Tuvo un diseño factorial 2x2 y fue planeado para evaluar el efecto de **Avandia**[®] y, de forma separada, el de ramipril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]), en la progresión a diabetes franca. En DREAM, se incluyeron 2.365 pacientes en grupos de tratamiento que recibieron **Avandia**[®] y 2.634 se incluyeron en grupos de tratamiento que no recibieron **Avandia**[®].

En estos 3 estudios, incluyendo un total de 14.067 pacientes (grupos de tratamiento que incluyeron **Avandia**[®] N = 6.311, grupos comparadores N = 7.756), con una exposición de 25.771 pacientes-año para **Avandia**[®] y 29.887 pacientes-año para el comparador; los análisis se realizaron utilizando un compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular), al que denominaremos MACE (del inglés - Major Adverse Cardiovascular Events) de ahora en adelante. Este criterio difirió del criterio general del meta-análisis de eventos isquémicos miocárdicos, más de la mitad de los cuales fue angina de pecho. El infarto de miocardio incluyó infarto de miocardio fatal y no fatal adjudicado más muerte súbita. Como se muestra en la Figura 5, los resultados para las tres variables (MACE, IM y Mortalidad Total) no difirieron de manera estadísticamente significativa entre **Avandia**[®] y los comparadores.

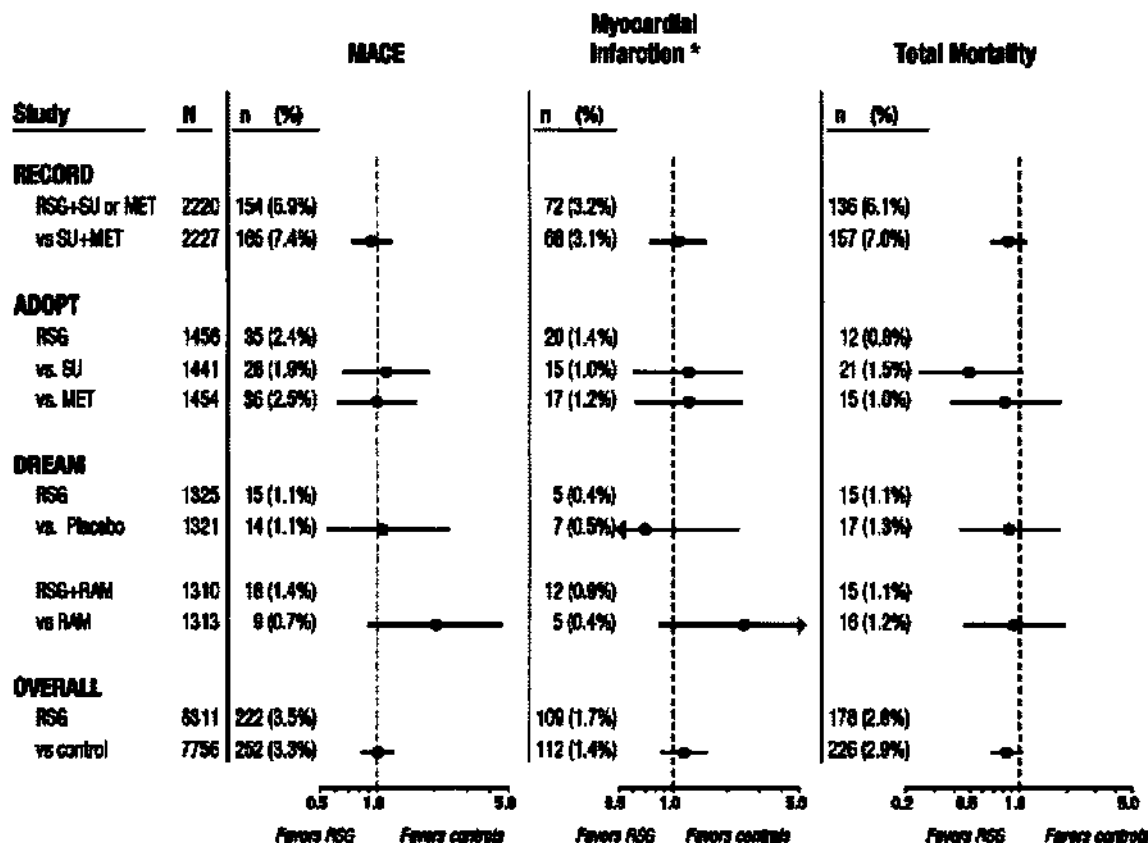
Figura 5. Hazard ratio para el riesgo de MACE (infarto de miocardio, muerte cardiovascular o accidente cerebro vascular), infarto de miocardio y mortalidad total con **Avandia[®] en comparación con un grupo control.**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

17

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
Calle Corrientes 1243
C1043AAW

5107



RSG = rosiglitazone; SU = sulfonylurea; MET = metformin; RAM = ramipril
 * Myocardial infarction includes fatal and non-fatal MI plus sudden death

En el análisis retrospectivo ICT de datos obtenidos a partir de 42 estudios clínicos combinados de corta duración (mediana de 6 meses), la incidencia global de los eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca fue mayor en los regímenes que contenían Avandia® 2,00% frente a comparadores 1,30% [Hazard ratio 1,30 (IC del 95%: 1,004-1,69)]. Ocurrieron muertes por eventos isquémicos miocárdicos en 0,15% de los regímenes que contenían Avandia® y 0,12% de los regímenes comparadores. Entre los regímenes de tratamiento evaluados, la tasa de incidencia de eventos isquémicos miocárdicos en los regímenes de tratamiento con Avandia® y control fue generalmente baja. El análisis adicional reveló que este aumento fue observado en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. La incidencia de eventos isquémicos fue mayor en pacientes que recibieron Avandia® como tratamiento agregado a insulina y en pacientes que recibieron nitratos como tratamiento de cardiopatía isquémica en esta base de datos ICT (ver abajo):

• Avandia® agregada a pacientes que reciben tratamiento con insulina:

En el análisis ICT, se observó un pequeño número de eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca cuando se agregó Avandia® a pacientes bajo tratamiento con insulina y estos eventos ocurrieron a una frecuencia mayor con la combinación (2,77%), en comparación con insulina sola (1,36%). En este análisis, la incidencia global de eventos típicamente asociados con insuficiencia cardiaca también fue mayor cuando se agregó Avandia® al tratamiento con insulina (1,27%), en comparación con la continuación de la monoterapia con insulina (0,75%).

En un estudio separado de 24 semanas de duración, controlado, aleatorizado y doble ciego, de coadministración de Avandia® e insulina, se agregó insulina al tratamiento con rosiglitazona-metformina (n = 161) y se comparó con el tratamiento con insulina más placebo (n = 158), después de un período ciego de inducción de rosiglitazona-metformina de 8 semanas de duración. Los pacientes con edema que requirieron tratamiento farmacológico y aquellos con ICC, fueron excluidos al inicio y durante el

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada

18

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Calle Corrientes 1253
 C1043AAJ

período de inducción. No se reportó ICC en ningún grupo de tratamiento. En el grupo que recibió rosiglitazona-metformina más insulina hubo un evento isquémico miocárdico (angina de pecho) y una muerte súbita. No se observó isquemia miocárdica en el grupo tratado con insulina.

• **Avandia®** en pacientes tratados con nitratos por cardiopatía isquémica:

En la base de datos retrospectiva ICT descrita anteriormente, se observó una mayor tasa de eventos adversos graves de isquemia miocárdica entre los pacientes tratados con **Avandia®** que habían recibido nitratos en el estado basal o que recibieron nitratos durante el período de tratamiento hasta el desarrollo de un evento (**Avandia®** 28 eventos/451 usuarios de nitrato; 6,2%) versus comparadores (10 eventos/301 usuarios de nitrato; 3,3%). Este hallazgo no ha sido replicado en otros estudios clínicos o epidemiológicos, como se describen a continuación:

En el estudio ADOPT descrito anteriormente, se observaron tasas comparables de eventos adversos graves isquémicos miocárdicos entre grupos de tratamiento en pacientes que habían recibido nitratos previamente o que recibieron nitratos durante el período de tratamiento hasta el desarrollo de un evento (monoterapia con **Avandia®** 8 eventos/74 usuarios de nitrato, 10,8%; versus metformina 12 eventos/89 usuarios de nitrato, 13,5%; versus gliburida/glibenclamida 9 eventos/76 usuarios de nitrato, 11,8%).

En el estudio RECORD descrito previamente, no hubo indicios de diferencias en el riesgo relativo de desarrollar un evento del criterio principal de valoración, al comparar el pequeño número de sujetos que utilizaron nitratos en la línea basal con los que no lo hicieron, según lo indica una prueba de interacción no significativa ($p = 0,50$).

En un estudio observacional en cohortes balanceadas derivadas de la base de datos de un gran plan de salud administrado en EE.UU (Ingenix), los pacientes que recibieron **Avandia®** u otros agentes antidiabéticos estándar (no tiazolidinonas) estuvieron bien pareados en cuanto a características basales y fueron seguidos durante un promedio de aproximadamente un año. El análisis de subgrupos no reveló aumento alguno en la tasa de incidencia de IM en pacientes que recibieron nitratos como terapia de base de cardiopatía coronaria (regímenes que incluyeron **Avandia®** [34,8 por 1.000 personas-año] versus otros agentes antidiabéticos [55,9 por 1.000 personas-año] (Ver *Estudios observacionales*).

En una actualización del análisis ICT de 42 estudios, se incluyeron 10 estudios adicionales que cumplieron los criterios de inclusión, pero no estuvieron disponibles al momento del análisis original. En este análisis actualizado, la incidencia general de eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes que contienen **Avandia®**, 2,21%, frente a los comparadores, 2,08% [Hazard ratio 1,098 (IC del 95%: 0,809 – 1,354)].

Estudios observacionales:

En un estudio de control de casos anidado se evaluó el riesgo de IM en pacientes con diabetes tipo 2 expuestos a tiazolidinonas (**Avandia®** y pioglitazona por separado) en comparación con pacientes diabéticos expuestos a otros tratamientos antidiabéticos. El estudio utilizó datos obtenidos de los Servicios Integrados de Información Sanitaria (IHGIS), base de datos de reclamos de salud, la cual contiene reclamos, de pacientes hospitalizados/ambulatorios y farmacias, de aproximadamente 41 millones de afiliados. Un total de 891.901 sujetos identificados de 1999 a 2006 fueron incluidos en el estudio para su análisis. La tasa de incidencia de IM en la cohorte diabética fue 0,53 por 100 personas-año. En comparación con aquellos pacientes tratados con otros tratamientos antidiabéticos, el cociente ajustado de probabilidades de IM fue 1,02 [IC del 95%: 0,94-1,11] para **Avandia®**, 0,90 [IC del 95%: 0,82-0,98] para pioglitazona y 0,56 [IC del 95%: 0,53-0,59] para ningún tratamiento antidiabético. La probabilidad de IM fue la misma para **Avandia®** en comparación con otros agentes antidiabéticos.

En el estudio Ingenix, los pacientes que recibieron **Avandia®** u otros agentes antidiabéticos estándar (no tiazolidinonas) fueron bien pareados en cuanto a características basales y seguidos durante un promedio de aproximadamente un año. Este estudio evaluó 33.363 sujetos con diabetes tipo 2 y los cocientes de riesgo ajustados a la exposición para un compuesto de criterios CV rigurosos (hospitalización por IM y/o revascularización coronaria). La tasa de incidencia del criterio compuesto de "IM y revascularización coronaria" fue 1,75 eventos por 100 personas-año para regímenes con **Avandia®** y 1,76 eventos por 100 personas-año para otros agentes antidiabéticos [Hazard ratio 0,93 (IC del 95%: 0,80 – 1,10)]. La tasa de incidencia de IM fue 0,80 eventos por 100 personas-año para regímenes con **Avandia®** y 0,83 eventos por 100 personas-año para otros agentes antidiabéticos [Hazard ratio 0,92 (IC del 95%: 0,73 – 1,16)]. Este estudio se enfocó en resultados de cardiopatía coronaria con rosiglitazona, pero no con pioglitazona. Un análisis subsiguiente en la misma base de datos incluyó ambas

tiazolidinadonas, **Avandia**[®] y pioglitazona, y siguió a los sujetos hasta el fin del primer trimestre de 2007. Este estudio comparó el riesgo de IM, revascularización coronaria y muerte súbita en 91.358 pacientes con diabetes tipo 2 que iniciaron un tratamiento con **Avandia**[®] o pioglitazona. El seguimiento fue desde el inicio del tratamiento hasta cualquiera de los siguientes tres puntos de detención: 1. Cambio Mayor en el Régimen; 2. Suspensión; 3. Cambio Menor en el Régimen. El resumen del cociente de riesgos para el resultado cardiovascular combinado para **Avandia**[®] en relación con la pioglitazona fue 1,01 [IC del 95%: 0,93-1,10] para seguimiento hasta Cambio Mayor en el Régimen, 1,02 [IC del 95%: 0,93-1,13] hasta Suspensión y 1,12 [IC del 95%: 0,97-1,29] hasta Cambio Menor en el Régimen. Para IM, los cocientes de riesgo respectivos fueron 1,19 [IC del 95%: 1,04-1,36], 1,21 [IC del 95%: 1,04-1,42] y 1,48 [IC del 95%: 1,16-1,88]. Para revascularización coronaria, los cocientes de riesgo correspondientes fueron 0,99 [IC del 95%: 0,90-1,09], 1,02 [IC del 95%: 0,92-1,12] y 1,12 [IC del 95%: 0,97-1,31].

En otro estudio retrospectivo de cohortes se compararon los riesgos de IM y revascularización coronaria entre pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron **Avandia**[®], pioglitazona y otros agentes antidiabéticos. El estudio incluyó 402.845 pacientes identificados en la base de datos PharMetrics compilada a partir de más de 80 planes de salud en EE.UU. y seguida durante 12-18 meses. La tasa de incidencia global de IM fue 0,46 por 100 personas-año para regímenes con **Avandia**[®], 0,44 por 100 personas-año para regímenes con pioglitazona y 0,41 por 100 personas-año para regímenes que contenían cualquier otro agente antidiabético. El cociente de riesgo global para IM, comparando **Avandia**[®] con pioglitazona, fue 1,07 [IC del 95%: 0,89-1,27]. Cuando se comparó **Avandia**[®] con otros agentes antidiabéticos, el cociente de riesgo global para IM fue 1,06 [IC del 95%: 0,92-1,21]. Similarmente, el cociente de riesgo global de revascularización coronaria fue 1,03 [IC del 95%: 0,93-1,14] comparando **Avandia**[®] con la pioglitazona y 1,01 [IC del 95%: 0,93-1,10] comparando **Avandia**[®] con otros agentes antidiabéticos. El cociente de riesgo global para el criterio compuesto de IM y/o revascularización coronaria fue 1,04 [IC del 95%: 0,94-1,14] y 1,03 [IC del 95%: 0,95-1,11] cuando **Avandia**[®] fue comparada con pioglitazona y con otros agentes antidiabéticos, respectivamente.

Insuficiencia cardiaca de grado leve a moderado (clase I y II según NYHA)

En un estudio ecocardiográfico controlado de 52 semanas de duración, se demostró que **Avandia**[®] era no inferior al control en cuanto al cambio observado desde el estado basal a la semana 52 en la fracción de eyección en 224 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con insuficiencia cardiaca Clase I ó II según NYHA, bajo terapia de base con antidiabéticos orales y tratamiento de insuficiencia cardiaca. **Avandia**[®] no afectó los parámetros ecocardiográficos medios funcionales y estructurales. En este estudio, un comité independiente realizó una evaluación ciega de ocho eventos cardiovasculares o relacionados con retención de líquidos, en conformidad con los criterios predefinidos (adjudicación). Los siguientes eventos adjudicados ocurrieron a una mayor incidencia en aquellos pacientes tratados con **Avandia**[®] en comparación con el grupo control: Casos nuevos o exacerbación de edema y/o disnea (30% con **Avandia**[®], 18% con el control), exacerbación de la insuficiencia cardiaca (cinco (4,5%) pacientes con **Avandia**[®], cuatro (3,5%) con el control), aumento en el uso de medicamentos para tratar la insuficiencia cardiaca (los cuales incluyen diuréticos; 33% con **Avandia**[®], 18% con el control) y hospitalización cardiovascular (19% con **Avandia**[®], 13% con el control).

No se recomienda el uso de **Avandia**[®] en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES**).

Salud ósea

En el estudio ADOPT (descrito previamente), se observó una mayor incidencia de fracturas óseas en mujeres que tomaron **Avandia**[®] (9,3%, 2,7 pacientes por 100 pacientes-año) versus metformina (5,1%, 1,5 pacientes por 100 pacientes-año) o gliburida/glibenclamida (3,5%, 1,3 pacientes por 100 pacientes-año) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En este estudio, la incidencia observada de fracturas en pacientes varones fue similar entre los tres grupos de tratamiento.

En el estudio RECORD (descrito previamente), hubo una mayor incidencia de fracturas óseas en sujetos incluidos en el grupo de tratamiento de combinación con **Avandia**[®] en comparación con el control activo [8,3% versus 5,3%, cociente de riesgo de 1,57 (IC del 95%: 1,26 – 1,97)]. El riesgo de fracturas pareció ser mayor en mujeres en relación con el control [11,5% versus 6,3%, cociente de riesgo de 1,82 (IC del 95%: 1,37 – 2,41)], que en hombres en relación con el control [5,3% versus 4,3%, cociente de riesgo de 1,23 (IC del 95%: 0,85 – 1,77)]. Se requieren datos adicionales para determinar si existe un mayor riesgo

de fracturas en hombres después de un período de seguimiento más extenso.

En varios estudios se han reportado pequeñas disminuciones en la densidad mineral ósea en columna y cadera en hombres y mujeres tratados con rosiglitazona. No se ha establecido una correlación entre los cambios en la densidad mineral ósea y fracturas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El manejo de la terapéutica antidiabética debe ser individualizada. Se deben practicar mediciones periódicas de las concentraciones sanguíneas de glucosa en ayunas, con el fin de monitorear la respuesta terapéutica antes de indicar una titulación ascendente. El incremento de la dosis debe ir acompañado de un monitoreo cuidadoso de los eventos relacionados con la retención de líquido.

Avandia® puede tomarse con o sin alimentos.

Cuando **Avandia®** se coadministra con ciertos fármacos, es posible que se requiera realizar un ajuste en su dosificación (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Monoterapia:

La dosis inicial usual de **Avandia®** es de 4 mg, administrados en una sola dosis una vez al día o en dosis divididas dos veces al día. En aquellos pacientes que presentan una respuesta inadecuada después de 12 semanas de tratamiento, determinada por la reducción en las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas (GPA), es posible aumentar la dosificación a 8 mg administrados como una sola dosis una vez al día o en dosis divididas dos veces al día. Las reducciones en los parámetros glucémicos, por dosis y régimen, se describen en **Propiedades Farmacodinámicas y Estudios Clínicos**. En los estudios clínicos, el régimen de 4 mg administrados dos veces al día produjo la mayor reducción en GPA y HbA1c.

Terapia de combinación con Metformina:

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

Terapia de combinación con Sulfonilurea:

Cuando se administra en combinación con una sulfonilurea, la dosis inicial recomendada de **Avandia®** es de 4 mg administrados en una sola dosis una vez al día o en dosis divididas dos veces al día. Cuando se produce una reducción insuficiente en GPA, es posible aumentar la dosis de **Avandia®** a 8 mg diarios, después de haber transcurrido 8 semanas de tratamiento. Se debe indicar cuidadosamente una titulación ascendente en la dosis de **Avandia®** a 8 mg/día, después de indicar una evaluación clínica adecuada para evaluar el riesgo del paciente de desarrollar efectos adversos relacionados con retención de líquidos (Ver **REACCIONES ADVERSAS y Estudios Clínicos**). **Avandia®** puede administrarse en una sola dosis diaria por la mañana, o dividirse y administrarse por la mañana y en la noche. Es posible que se requiera realizar un ajuste en la dosificación de sulfonilurea para optimizar el tratamiento.

Terapia oral de triple combinación con Metformina y una Sulfonilurea:

Cuando se emplea en terapia oral de triple combinación con metformina y una sulfonilurea, la dosis inicial recomendada de **Avandia®** es de 4 mg administrados en una sola dosis una vez al día o en dosis divididas dos veces al día. Sólo se dispone de datos limitados respecto de dosis de **Avandia®** superiores a 4 mg al día, en combinación con metformina y una sulfonilurea. Los pacientes inadecuadamente controlados con 4 mg/día de **Avandia®**, administrados en terapia oral de triple combinación, podrían verse beneficiados al realizarse un ajuste de su dosificación a 8 mg/día en un lapso de 8 semanas después del inicio del tratamiento. Se debe indicar cuidadosamente una titulación ascendente en la dosis de **Avandia®** a 8 mg/día, después de realizar una evaluación clínica adecuada del riesgo del paciente de desarrollar efectos adversos relacionados con retención de líquidos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

5107



Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia renal: No se requiere realizar ajustes en la dosificación cuando **Avandia**[®] se administra como monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Como la metformina se contraindica en estos pacientes, también se contraindica la administración concomitante de metformina y **Avandia**[®] en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No iniciar el tratamiento con **Avandia**[®] si el paciente muestra evidencia clínica de una enfermedad hepática o de un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT >2,5 veces el límite superior normal al inicio del tratamiento). (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas – Insuficiencia hepática**).

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

CONTRAINDICACIONES:

Avandia[®] se contraindica en los pacientes con historia previa de hipersensibilidad a rosiglitazona o a cualquier otro componente de su preparación.

El inicio de un tratamiento con **Avandia**[®] (al igual que con otras tiazolidinadionas) está contraindicado en pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca Clase III y IV según NYHA (New York Heart Association, por su sigla en inglés) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Insuficiencia cardíaca y uso de tiazolidinadionas.

Las tiazolidinadionas pueden provocar retención de fluidos, que podría desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca.

1) **Avandia**[®] no se recomienda a pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. **Avandia**[®] está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (clasificación NYHA clase III o IV).

2) La administración de tiazolidinadionas (rosiglitazona y pioglitazona y las asociaciones de éstas con otros fármacos) requiere de un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia, y/o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia cardíaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis y/o la suspensión de la droga.

3) No se recomienda la administración de **Avandia**[®] con nitratos ni con insulina

Diabetes mellitus tipo 1

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

Mujeres premenopáusicas anovulatorias

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

5107



Aunque se ha observado un desequilibrio hormonal en estudios preclínicos (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad**), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se presenta alguna disfunción menstrual inesperada, deben analizarse los beneficios que se obtendrían al continuar el tratamiento con **Avandia®**.

Cardiovascular

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

Avandia®, al igual que otras tiazolidinonas, es capaz de ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) o exacerbar este padecimiento si ya es existente. Después de iniciar un tratamiento con **Avandia®**, y después de aumentar la dosis, se deberá vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo un aumento rápido y excesivo de peso corporal, disnea y/o edema). Si el paciente desarrolla estos signos y síntomas, se deberá tratar su insuficiencia cardíaca de acuerdo a los estándares actuales de manejo. Además, se deberá contemplar la suspensión o la reducción posológica de **Avandia®**.

No se recomienda el uso de **Avandia®** en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El inicio de un tratamiento con **Avandia®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III y IV establecida según NYHA (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardíaca en pacientes tratados con **Avandia®**. Un análisis retrospectivo exploratorio y un meta-análisis de 42 estudios integrados (ICT) siendo, en su mayoría, estudios clínicos a corto plazo, mostró que **Avandia®** se asoció con un mayor riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente (coeficiente de incidencia 2% versus 1,5%). No se confirmó este riesgo en estudios individuales, de mayor duración y realizados a gran escala, especialmente un estudio prospectivo de resultados cardiovasculares (media de seguimiento de 5,5 años) con **Avandia®** frente a comparadores. No se ha establecido una relación causal entre el desarrollo de isquemia cardíaca y la administración de **Avandia®** (Ver **REACCIONES ADVERSAS, Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular**). Adicionalmente, no hay indicios concluyentes sobre los efectos comparativos de los medicamentos antidiabéticos orales, incluyendo tiazolidinonas, en los riesgos y beneficios macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Al adicionar **Avandia®** al tratamiento de pacientes que ya se encontraban recibiendo terapia con insulina, se observó un pequeño número de eventos típicamente asociados con isquemia cardíaca, los cuales ocurrieron a mayor frecuencia con la combinación de insulina más **Avandia®** (2,77%), en comparación con insulina sola (1,36%). Por lo tanto, no se recomienda el uso de **Avandia®** como tratamiento agregado para pacientes que ya se encuentren recibiendo insulina.

En un estudio separado, donde se agregó insulina al tratamiento de pacientes bajo terapia establecida con rosiglitazona-metformina, no hubo eventos adversos de insuficiencia cardíaca pero sí un evento isquémico miocárdico (angina de pecho) en el grupo tratado con rosiglitazona-metformina más insulina.

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

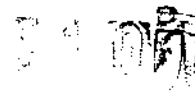
El uso combinado de **Avandia®** con insulina y la administración de **Avandia®** en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA), podrían incrementar el riesgo de un evento cardiovascular.

No hay estudios clínicos que puedan establecer conclusiones evidentes en la reducción de riesgos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aptoderada

23

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Calle Corrientes 1250, Piso 10
1043 Buenos Aires, Argentina
Tel: (5411) 4760-1000
Fax: (5411) 4760-1001
www.gsk.com.ar



macrovasculares con **Avandia**® ni con cualquier otra droga antidiabética oral.

Trastornos oculares

Luego de la comercialización se ha reportado muy raramente edema macular diabético de nueva aparición o agravamiento, con agudeza visual disminuida, al administrar **Avandia**®. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. En algunos casos, los efectos visuales se resolvieron o mejoraron después de suspender la administración del fármaco. Los médicos deben estar alerta a la posibilidad de edema macular, si los pacientes comunican alteraciones de la agudeza visual.

Hipoglucemia

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

Salud ósea

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

Administración con otros fármacos

Es posible que se requiera instituir una vigilancia estrecha del control glucémico y realizar un ajuste en la dosificación de rosiglitazona, cuando **Avandia**® se coadministre con inhibidores o inductores de CYP2C8 (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Información para los Pacientes

Se debe informar a los pacientes acerca de lo siguiente:

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

Avandia® puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

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

INTERACCIONES

Fármacos metabolizados por el citocromo P₄₅₀: Los estudios realizados *in vitro*, para evaluar el metabolismo de los medicamentos, sugieren que rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas P₄₅₀ principales a concentraciones clínicamente adecuadas. Los datos obtenidos de los estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza predominantemente por CYP2C8 y, en menor grado, por CYP2C9.

La coadministración de **Avandia**® con inhibidores de CYP2C8 (p.ej., gemfibrozil), ocasionó un aumento en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS –**

Propiedades Farmacocinéticas). Puesto que existe un riesgo potencial de aumento en la incidencia de eventos adversos relacionados con la dosis, es posible que se requiera realizar una disminución en la dosificación de **Avandia**® cuando se coadministran inhibidores de CYP2C8.

La coadministración de **Avandia**® con algún inductor de CYP2C8 (p.ej., rifampicina), ocasionó una disminución en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). Por tanto, se debe considerar la práctica de una vigilancia estrecha del control glucémico, así como la realización de cambios en el tratamiento de la diabetes, cuando se coadministran inductores de CYP2C8.

Se ha observado que **Avandia**® (4 mg administrados dos veces al día) carece de efectos clínicamente adecuados sobre la farmacocinética de la nifedipina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona), los cuales se metabolizan predominantemente por CYP3A4.

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

Digoxina: La administración de dosis orales repetidas de **Avandia**® (8 mg administrados una vez al día) durante 14 días, no alteró la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina (0,375 mg administrados una vez al día) en voluntarios sanos.

Warfarina: La administración de dosis repetidas con **Avandia**® no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética en estado estacionario de los enantiómeros de warfarina.

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Carcinogénesis: Se realizó un estudio de carcinogenicidad, de dos años de duración, en ratones Charles River CD-1 a dosis de 0,4; 1,5 y 6 mg/kg/día en la dieta (dosis más alta equivalente a aproximadamente 12 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). Durante dos años, se administraron a ratas Sprague-Dawley a través de una sonda bucal dosis de 0,05; 0,3 y 2 mg/kg/día (dosis más alta equivalente a aproximadamente 10 a 20 veces el ABC humano, a la dosis diaria máxima recomendada en humanos, para ratas macho y hembra, respectivamente).

Rosiglitazona no fue carcinogénica en el ratón. Hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia adiposa en el ratón a dosis $\geq 1,5$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). En las ratas, se observó un aumento significativo en la incidencia de tumores benignos de tejido adiposo (lipomas), a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). Se considera que estos cambios proliferativos en ambas especies se deben a la sobreestimulación farmacológica persistente del tejido adiposo.

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

Deterioro de la fertilidad: Rosiglitazona no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad de ratas macho que recibieron hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 116 veces el ABC en humanos a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos). Rosiglitazona alteró el ciclo del estro (2 mg/kg/día) y redujo la fertilidad (40 mg/kg/día) en ratas hembra en asociación con menores concentraciones plasmáticas de progesterona y estradiol (aproximadamente 20 y 200 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente). Estos efectos no se observaron a la dosis de 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima

recomendada en los humanos). En monos, rosiglitazona (0,6 y 4,6 mg/kg/día, aproximadamente 3 y 15 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente) disminuyó el aumento de las concentraciones séricas de estradiol en la fase folicular, con una reducción subsiguiente de la descarga de la hormona luteinizante, concentraciones menores de progesterona en la fase luteínica y amenorrea. El mecanismo de estos efectos parece ser la inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica.

Toxicología animal:

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

Toxicología en la reproducción:

Al administrar el tratamiento con rosiglitazona, no hubo efecto alguno sobre la implantación o el embrión durante la preñez temprana en ratas, pero el tratamiento administrado durante la gestación media-tardía se asoció con muerte fetal y retraso en el crecimiento, tanto de ratas como de conejos. No se observó teratogenicidad al administrar dosis de hasta 3 mg/kg en ratas y 100 mg/kg en conejos (aproximadamente 20 y 75 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos, respectivamente). Rosiglitazona fue causante de patologías placentarias en ratas (3 mg/kg/día). El tratamiento administrado en las ratas, durante la gestación y a través de la lactancia, redujo el tamaño de la camada, la viabilidad neonatal y el crecimiento postnatal, con un retraso reversible en el crecimiento después de la pubertad. En lo referente a los efectos sobre la placenta, el embrión/feto y la descendencia, la dosis que no produjo efectos fue la de 0,2 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos. Estas concentraciones libres de efectos representan aproximadamente 4 veces el ABC humano a la dosis diaria máxima recomendada en los humanos. Se ha detectado rosiglitazona y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes (Ver **Embarazo y Lactancia**).

Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

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

Aunque se ha observado un desequilibrio hormonal en estudios preclínicos (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**), se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se presenta alguna disfunción menstrual inesperada, deben analizarse los beneficios que se obtendrían al continuar el tratamiento con **Avandia**[®].

Embarazo:

Se ha comunicado que **Avandia**[®] atraviesa la placenta humana y es detectable en los tejidos fetales. No existen datos adecuados que respalden el uso de **Avandia**[®] durante el embarazo humano. Por lo general, se recomienda utilizar insulina durante el embarazo de las pacientes que padecen diabetes. **Avandia**[®] sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**).

Trabajo de parto y parto:

Se desconoce el efecto de **Avandia**[®] sobre el trabajo de parto y parto en los humanos.

Lactancia:

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

(Ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad).

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS:

A continuación se describen las reacciones adversas clasificadas por sistema de órganos y frecuencia de incidencia. Las frecuencias de incidencia se definen como: Muy comunes ($\geq 1/10$), Comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y Muy raramente ($< 1/10.000$), con inclusión de reportes aislados. Las frecuencias de incidencia de los eventos muy comunes, comunes y poco comunes se determinaron a partir de una perspectiva general de estudios clínicos que implicaron > 5.000 pacientes tratados con **Avandia®**.

Estudios Clínicos

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

Reacciones adversas frecuentes ($> 5\%$) informadas durante los estudios clínicos, sin tener en cuenta la causalidad: Infecciones del tracto respiratorio superior, lastimaduras y dolores de cabeza.

Trastornos generales

- Edema

Avandia® en monoterapia vs placebo	Comunes
Avandia® + metformina vs metformina	Comunes
Avandia® + sulfonilurea vs sulfonilurea	Muy comunes
Avandia® + met + SU (terapia triple) vs met + SU	Muy comunes
Avandia® + insulina vs insulina	Muy comunes

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

- Anemia

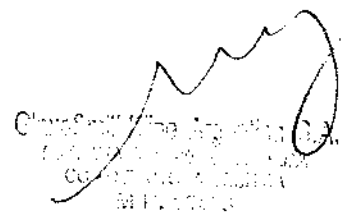
Avandia® en monoterapia vs placebo	Comunes
Avandia® + metformina vs metformina	Comunes
Avandia® + sulfonilurea vs sulfonilurea	Comunes
Avandia® + met + SU (terapia triple) vs met + SU	Comunes
Avandia® + insulina vs insulina	Muy comunes

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

Trastornos metabólicos y nutricionales

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aptoradada

27 


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aptoradada



- **Hipercolesterolemia**

Avandia[®] en monoterapia vs placebo	Comunes
Avandia[®] + metformina vs metformina	Poco comunes
Avandia[®] + sulfonilurea vs sulfonilurea	Comunes
Avandia[®] + met + SU (terapia triple) vs met + SU	Comunes
Avandia[®] + insulina vs insulina	Comunes

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

- **Aumento de peso**

Avandia[®] en monoterapia vs placebo	Comunes
Avandia[®] + metformina vs metformina	Comunes
Avandia[®] + sulfonilurea vs sulfonilurea	Comunes
Avandia[®] + met + SU (terapia triple) vs met + SU	Comunes
Avandia[®] + insulina vs insulina	Comunes

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

- **Hipoglucemia**

Avandia[®] + metformina vs metformina	Comunes
Avandia[®] + sulfonilurea vs sulfonilurea	Comunes
Avandia[®] + met + SU (terapia triple) vs met + SU	Muy comunes
Avandia[®] + insulina vs insulina	Muy comunes

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

- **Aumento de apetito**

Avandia[®] en monoterapia vs. placebo	Poco comunes
Avandia[®] + sulfonilurea vs. sulfonilurea	Poco comunes
Avandia[®] + insulina vs. insulina	Poco comunes

Trastornos cardiacos

- **Insuficiencia cardiaca congestiva/edema pulmonar**

Avandia[®] en monoterapia vs. metformina o sulfonilurea	Poco comunes
Avandia[®] + sulfonilurea vs. metformina + sulfonilurea	Comunes
Avandia[®] + met + SU (terapia triple) vs. met + SU	Comunes
Avandia[®] + insulina vs insulina	Comunes
Avandia[®] + metformina vs. sulfonilurea + metformina	Comunes

Se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca, cuando se adicionó **Avandia[®]** (administrada tanto a 4 mg como a 8 mg) a los regímenes de tratamiento que incluyen una sulfonilurea o insulina. Fueron muy pocos los eventos ocurridos para confirmar la existencia de una relación con la

[Handwritten signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

5107



dosis; sin embargo, la incidencia de casos de insuficiencia cardiaca fue mayor al administrar 8 mg de **Avandia**® en comparación con la administración de 4 mg de **Avandia**® (dosis total diaria).

- Eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca

Avandia® + insulina vs insulina

Comunes

Se observó una mayor frecuencia de eventos típicamente asociados con isquemia cardiaca cuando se agregó **Avandia**® al tratamiento establecido con insulina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular**).

Existen indicios inconsistentes en relación con el riesgo de isquemia cardiaca en pacientes tratados con **Avandia**®. Un análisis retrospectivo exploratorio de 42 estudios, la mayoría estudios clínicos integrados (ICT) a corto plazo, mostró que **Avandia**® estuvo asociada con un mayor riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en estudios controlados con placebo, pero no en estudios controlados activamente. No se confirmó este riesgo en estudios individuales, de mayor duración y realizados a gran escala, especialmente un estudio prospectivo de resultados cardiovasculares (media de seguimiento de 5,5 años) que comparó **Avandia**® frente a comparadores. No se ha establecido alguna relación causal entre el desarrollo de isquemia cardiaca y la administración de **Avandia**® (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y Estudio Clínicos – Seguridad cardiovascular**).

En el análisis retrospectivo de ICT descrito anteriormente, se observó una tasa incrementada de eventos adversos serios de isquemia miocárdica, entre los pacientes tratados con **Avandia**® que habían recibido nitratos al inicio del estudio o que recibieron nitratos durante el período basal o durante el período de tratamiento hasta la aparición del evento, versus los comparadores. Sólo una pequeña minoría de los pacientes en estos estudios recibió tratamiento con nitratos que limitó la interpretabilidad de esta observación. En un estudio aleatorizado y a largo plazo de resultados cardiovasculares adjudicados prospectivamente, no hubo diferencia alguna en el criterio principal de valoración de muerte cardiovascular u hospitalización de causa CV, en un pequeño número de sujetos que recibieron nitratos al inicio del estudio (Ver **Estudios Clínicos – Seguridad cardiovascular**).

Trastornos gastrointestinales

- Estreñimiento

Avandia® en monoterapia vs. placebo

Poco comunes

Avandia® + metformina vs. metformina

Comunes

Avandia® + sulfonilurea vs. sulfonilurea

Poco comunes

Avandia® + met + SU (terapia triple) vs. met + SU

Comunes

Avandia® + insulina vs. insulina

Poco comunes

El estreñimiento suele ser de grado leve a moderado.

Trastornos musculoesquelético, del tejido conectivo y alteraciones óseas

- Fracturas óseas

Avandia® en monoterapia vs. metformina

Comunes

Avandia® en monoterapia vs. gliburida/glibenclamida

Comunes

Rosiglitazona + metformina vs. sulfonilurea + metformina

Comunes

Rosiglitazona + sulfonilurea vs. metformina + sulfonilurea

Comunes

La mayoría de las fracturas en sujetos tratados con rosiglitazona se reportó en mujeres y en extremidades superiores e inferiores distales (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Datos obtenidos después de la comercialización

Las categorías de frecuencia se asignaron basadas en la frecuencia de incidencia de los eventos adversos comunicados con **Avandia**® después de su comercialización, independientemente de la dosis empleada o de la terapia concomitante con agentes antidiabéticos. Los eventos con frecuencia

raramente y muy raramente fueron determinados por datos post-comercialización. Se refieren a la tasa de reporte más que a un valor de frecuencia verdadera.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raramente: Reacción anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares

Raramente: Disfunción hepática, evidenciada principalmente por aumentos en las concentraciones de enzimas hepáticas.

No se ha establecido alguna relación causal con Avandia®. Se sabe que la incidencia de anomalías hepáticas es común en los pacientes con diabetes. En un programa clínico amplio (4.327 pacientes tratados con Avandia®), la incidencia de los aumentos en las concentraciones de ALT, superiores al triple del límite superior normal, fue igual que la observada con placebo (0,2%) y menor que la de los agentes comparativos activos (0,5% metformina/sulfonilureas). La incidencia de todas las comunicaciones de eventos adversos relacionados con el sistema hepatobiliar también fue menor e igual que la del placebo (0,7%). En estudios clínicos previos a la aprobación, no hubo casos de reacciones idiosincrásicas que llevaron a insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raramente: Angioedema, urticaria, exantema, prurito.

Trastornos oculares

Muy raramente: Edema macular.

Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Esta información no reemplaza la conversación con su médico sobre su condición médica o su tratamiento. Ante cualquier consulta sobre la rosiglitazona, por favor solicite consejo a su médico tratante.

¿Qué es la rosiglitazona y para qué sirve?

Rosiglitazona es una medicación que se prescribe, en conjunto con la dieta y el ejercicio, para tratar a pacientes adultos con diabetes tipo 2. Ayuda a controlar los altos niveles de azúcar en sangre. La rosiglitazona puede ser utilizada sola o en conjunto con otros agentes antidiabéticos. La rosiglitazona le puede ayudar a tener una mejor respuesta a la insulina que produce su cuerpo.

- Para que la rosiglitazona trabaje mejor, es muy importante realizar ejercicio, perder exceso de peso y seguir la dieta recomendada por su doctor.
- La rosiglitazona no ha sido estudiada en forma suficiente en niños menores a 18 años, para conocer si es segura o efectiva en niños.
- La rosiglitazona no debe ser utilizada para tratar pacientes con diabetes tipo 1 o para tratar una condición llamada cetoacidosis.

¿Quién no debería utilizar rosiglitazona?

No deberían comenzar el tratamiento con rosiglitazona personas con insuficiencia cardíaca.

¿Qué debo informar a mi doctor antes de utilizar rosiglitazona?

Antes de utilizar rosiglitazona, consulte a su doctor sobre las demás opciones de tratamiento para la diabetes, y qué beneficios esperados y posibles riesgos tiene usted en particular.

Antes de utilizar rosiglitazona, avise a su doctor sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo:

- Si tiene problemas cardíacos o insuficiencia cardíaca.
- Si sufre de Diabetes de tipo 1 o si tuvo cetoacidosis diabética.
- Si tiene un tipo de enfermedad ocular diabética llamada edema macular.
- Si tiene problemas en el hígado. Su doctor debería realizar análisis de sangre para verificar la función de su hígado antes de que comience el tratamiento con rosiglitazona.
- Si usted está embarazada o planea buscar un embarazo. Rosiglitazona no debe ser utilizado durante el embarazo, ya que es desconocido si puede dañar su bebé aún no nacido. Usted debe conversar con su médico sobre la mejor manera de controlar su diabetes durante el embarazo. Si es una mujer premenopáusica sin periodos regulares, la rosiglitazona puede incrementar sus chances de quedar embarazada. Consulte a su médico sobre opciones de control de natalidad mientras reciba rosiglitazona.
- Si está amamantando o planea amamantar. Es conocido que la rosiglitazona pasa a la leche materna. No debería utilizar rosiglitazona mientras amamanta.

Avise a su médico todas las medicaciones que usted está recibiendo, incluyendo aquellas de venta libre o suplementos herbales. La rosiglitazona puede tener interacciones con otras medicinas. Especialmente avísele si recibe:

- Insulina
- Nitratos, como la nitroglicerina o el isosorbide, para tratar un tipo de dolor de pecho llamado angina.
- Cualquier medicina para la presión alta, colesterol elevado o insuficiencia cardíaca, o para prevenir una enfermedad coronaria o un accidente cerebrovascular.

¿Cómo debo tomar rosiglitazona?

Tome la rosiglitazona exactamente como le fue indicado por su médico. La rosiglitazona puede ser indicada sola o en conjunto con otras medicaciones antidiabéticas. Su doctor puede necesitar ajustar su dosis para mejorar el control de su azúcar en sangre. Puede llevar hasta 2 semanas para que la rosiglitazona comience a disminuir el azúcar en sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de rosiglitazona?

La rosiglitazona puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- Una aparición o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca.
- Otros problemas cardíacos. La rosiglitazona puede incrementar el riesgo de incrementos en problemas cardíacos relacionados con un mejor flujo de sangre al corazón. Estos incluyen posibles incrementos en el riesgo de dolor de pecho relacionado con el corazón (angina) o ataque cardíaco (infarto de miocardio).
- Retención de agua (edema). La rosiglitazona puede causar edema por retención de líquidos.
- Incremento de peso. La rosiglitazona puede causar incremento de peso debido a una retención de líquidos.
- Problemas hepáticos. Es importante que su función hepática sea normal antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona. Llame a su médico de inmediato si tiene síntomas inexplicables como náuseas, vómitos, dolor de estómago, cansancio inusual, falta de apetito, orina oscura o un color amarillo en la piel o en la parte blanca de sus ojos.
- Edema macular (una enfermedad ocular de la diabetes, con edema en la parte posterior de sus ojos). Avise a su médico de inmediato ante cualquier cambio en su visión.
- Fracturas óseas, usualmente en las manos, brazos o pies, en mujeres. Hable con su médico para que le dé consejos sobre cómo mantener sus huesos sanos.
- Nivel disminuido de recuento de células rojas (anemia).
- Nivel disminuido de azúcar (hipoglucemia). Síntomas como mareo, temblor o hambre pueden significar que su azúcar está baja.
- Ovulación, que lleve a un embarazo, en mujeres premenopáusicas sin periodos regulares. En estas mujeres, la rosiglitazona puede incrementar sus chances de quedar embarazadas. Consulte a su médico sobre opciones de control de natalidad mientras reciba rosiglitazona.

5101



Los efectos adversos más comunes de rosiglitazona que se informaron en los estudios clínicos fueron síntomas similares a un resfrío y dolor de cabeza.

Comuníquese con su médico ante la aparición de efectos adversos. Usted puede también reportar los efectos adversos a la ANMAT al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (www.anmat.gov.ar).

CONSERVACIÓN:

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

PRESENTACIÓN:

Avandia® 4 mg se presenta en envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Avandia® 8 mg se presenta en envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.108.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

GDS31-IP121

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


Claudia A. Scasserra
Directora Ejecutiva
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina