

**ANEXO I**

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

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de rosiglitazona (como maleato de rosiglitazona) y 500 mg de hidrocloreuro de metformina (corresponden a 390 mg de metformina en forma de base libre).

Excipientes:

Cada comprimido contiene lactosa (aproximadamente 6 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo que llevan la inscripción “gsk” en una cara y “1/500” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AVANDAMET está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso:

- que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis máxima tolerada de metformina oral en monoterapia.
- en triple terapia oral en combinación con sulfonilurea en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral con las dosis máximas toleradas de metformina y una sulfonilurea (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

La posología inicial habitual de AVANDAMET es 4 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina al día.

La posología de rosiglitazona puede incrementarse a 8 mg/día después de 8 semanas si se requiere un control glucémico mayor. La dosis diaria máxima recomendada de AVANDAMET es 8 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

La dosis diaria total de AVANDAMET debe administrarse en dos tomas separadas.

Puede considerarse un ajuste de la dosis con rosiglitazona (añadida a la dosis óptima de metformina) antes de que el paciente cambie el tratamiento a AVANDAMET.

Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con metformina en monoterapia a AVANDAMET.

La toma de AVANDAMET con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con metformina.

Triple terapia oral (rosiglitazona, metformina y sulfonilurea) (ver sección 4.4).

- Pacientes tratados con metformina y sulfonilurea: cuando sea adecuado, el tratamiento con AVANDAMET podrá comenzar con 4 mg/día de rosiglitazona y la dosis de metformina que sustituya a la que ya estuviera tomando.
- Pacientes en triple terapia oral: cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá sustituir a las dosis de rosiglitazona y metformina que ya estuvieran tomando. Se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá administrarse para sustituir el uso concomitante de rosiglitazona y metformina en doble y triple terapias orales para simplificar el tratamiento.

#### Pacientes de edad avanzada:

Debido a que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a una disminución de la función renal, se debe monitorizar periódicamente la función renal de este grupo de pacientes cuando estén en tratamiento con AVANDAMET (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

AVANDAMET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia o alteración renal, por ejemplo con niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o con un aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Niños y adolescentes:

AVANDAMET no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

AVANDAMET está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a rosiglitazona, a hidrocloreto de metformina o a alguno de los excipientes.
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA (New York Heart Association))
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- enfermedad crónica o aguda que puede causar hipoxia tisular, tales como:
  - insuficiencia respiratoria o cardíaca
  - infarto de miocardio reciente
  - shock
- insuficiencia hepática
- intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (ver sección 4.4)
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- insuficiencia o alteración renal, por ejemplo, niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver sección 4.4)
- condiciones agudas que pueden alterar potencialmente la función renal, tales como:
  - deshidratación
  - infección grave
  - shock
  - administración intravascular de agentes yodados de contraste (ver sección 4.4)
- lactancia.

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

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una alteración metabólica grave que se produce muy raramente y puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que estaban tomando metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal

significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como el control insuficiente de la diabetes, cetosis, situación de ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

#### Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio incluye reducción del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato mayores de 5 mmol/l e incremento de la diferencia aniónica y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con hospitalización inmediata del paciente (ver sección 4.9).

#### Función renal

Metformina se excreta por vía renal, por ello, deben determinarse regularmente las concentraciones séricas de creatinina:

- al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior normal y en pacientes de edad avanzada.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al comenzar una terapia diurética o antihipertensiva o al iniciar un tratamiento con un AINE.

#### Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca

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

El tratamiento con AVANDAMET en combinación con una sulfonilurea o insulina puede estar asociado con un incremento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con AVANDAMET y una sulfonilurea deben considerarse otras terapias alternativas. Se recomienda una mayor monitorización del paciente si se administra AVANDAMET en combinación, especialmente con insulina, pero también con una sulfonilurea.

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

#### Combinación con insulina

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

### Isquemia miocárdica

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

### Síndrome Coronario Agudo (SCA)

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

### Monitorización de la función hepática

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

### Trastornos oculares

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

### Aumento de peso

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

### Anemia

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

### Hipoglucemia

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

#### Cirugía

Puesto que AVANDAMET contiene hidrocloreto de metformina, debe interrumpirse el tratamiento 48 horas antes de la intervención quirúrgica programada con anestesia general y habitualmente, no debe reanudarse el tratamiento antes de 48 horas después de la intervención.

#### Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal. Por lo tanto, debido al principio activo metformina, debe interrumpirse el tratamiento con AVANDAMET antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal (ver sección 4.5).

#### Trastornos óseos

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

#### Otras precauciones

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con trastornos menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo (ver sección 4.6).

AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la rosiglitazona (ver sección 4.5). Además, AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ej. cimetidina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la metformina (ver sección 4.5). El control de la glucemia debe monitorizarse rigurosamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de AVANDAMET de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes.

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restrictiva en calorías.

Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio usuales para el control de la diabetes.

Los comprimidos de AVANDAMET contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No se han realizado estudios de interacciones con AVANDAMET, sin embargo, en ensayos clínicos y en el uso clínico generalizado la administración concomitante de sus principios activos en pacientes no

ha dado lugar a ninguna interacción inesperada. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (rosiglitazona y metformina).

Hay mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda (particularmente en situación de ayunas, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y los medicamentos que lo contengan.

Los medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ejemplo cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Un estudio llevado a cabo en siete voluntarios sanos demostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, incrementaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y  $C_{max}$  en un 81%. Por ello, cuando se coadministran medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal se deberá considerar una estrecha monitorización del control de la glucemia, ajustes de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

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

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

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

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

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales como glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

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

La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, con la consiguiente acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina antes o cuando se vaya a realizar la prueba radiológica y no reanudar el tratamiento hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal.

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y tópica), los agonistas  $\beta$ -2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles de la exposición a AVANDAMET durante el embarazo o la lactancia.

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

Por lo tanto, no se debe utilizar AVANDAMET durante el embarazo. Si una paciente desea quedarse embarazada o se confirma el embarazo, el tratamiento con AVANDAMET debe interrumpirse a menos que el beneficio esperado en la madre supere al riesgo potencial para el feto.

Se han detectado rosiglitazona y metformina en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si el lactante estará expuesto al fármaco durante el período de lactancia. Por tanto, no se debe utilizar AVANDAMET en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

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

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

#### 4.8 Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada uno de los componentes de AVANDAMET. Una reacción adversa se corresponde únicamente con la combinación a dosis fija si no se ha descrito para alguno de los componentes de AVANDAMET o si ocurrió a una frecuencia mayor que la citada para alguno de los componentes.

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas).

#### *AVANDAMET*

Los datos de estudios doble ciego confirman que el perfil de seguridad de rosiglitazona y metformina en uso concomitante es equivalente a la suma de los perfiles de reacciones adversas de los dos medicamentos. Los datos disponibles con AVANDAMET coinciden con este perfil combinado de reacciones adversas.

#### Datos de ensayos clínicos (insulina añadida a un tratamiento establecido con AVANDAMET)

En un único estudio (n=322) en el que se añadió insulina a pacientes en tratamiento con AVANDAMET, no se han observado acontecimientos adversos nuevos significativos respecto de los que ya se han definido para AVANDAMET o para los tratamientos en combinación con rosiglitazona.

Sin embargo, cuando AVANDAMET se usa en combinación con insulina, aumenta el riesgo de sufrir acontecimientos adversos relacionados con la retención de líquidos o hipoglucemia.

#### *Rosiglitazona*

### Datos de ensayos clínicos

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente.

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

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

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

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

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble o triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto de LDL-colesterol (LDLc) como de HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de

colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardiaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

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

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

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

#### Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona.

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

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

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

#### *Metformina*

##### Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización

La tabla 3 recoge las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia están basadas en la información disponible en la Ficha Técnica de metformina, disponible en la UE.

**Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para metformina en los datos de los ensayos clínicos y en los datos post-comercialización**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
síntomas gastrointestinales <sup>6</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
acidosis láctica	Muy raras
deficiencia de vitamina B12 <sup>7</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
sabor metálico	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
trastornos de la función hepática	Muy raras
hepatitis	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
urticaria	Muy raras
eritema	Muy raras
prurito	Muy raras

<sup>6</sup> Síntomas gastrointestinales tales como, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

<sup>7</sup> El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12 lo cual puede provocar muy raramente una deficiencia de vitamina B12 con significación clínica (anemia megaloblástica).

#### **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVANDAMET.

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

Una sobredosis alta de metformina (o existiendo riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, la cual se considera una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis, sin embargo, la rosiglitazona se une en una elevada proporción a proteínas y no se elimina por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD03

AVANDAMET combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidindionas e hidrocloreto de metformina, perteneciente a la clase biguanida.

Las tiazolidindionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las biguanidas actúan disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

#### *Rosiglitazona*

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

El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, rosiglitazona preserva la función de células  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. Rosiglitazona no estimuló la secreción pancreática de insulina ni indujo hipoglucemia en ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) con gran afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

En los ensayos clínicos, el efecto terapéutico hipoglucemiante observado con rosiglitazona es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones en la glucosa en ayunas y post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudio mecanísticos, se observó que el incremento de peso se debió principalmente a un aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral e intrahepática.

De acuerdo con el mecanismo de acción, rosiglitazona en combinación con metformina redujo la resistencia a la insulina y mejoró la función de las células  $\beta$  pancreáticas. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. Como consecuencia de sus mecanismos de acción diferentes pero complementarios, el tratamiento combinado de rosiglitazona con metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

En estudios con una duración máxima de 3 años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día en doble terapia oral con metformina produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No han finalizado los estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

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

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo

de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas > 10,0 mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

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

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

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

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

### *Metformina*

Metformina es una biguanida con efectos antidiabéticos, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción de glucosa hepática por inhibición de la gluconeogénesis y glicogenolisis
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la toma y utilización de glucosa periférica
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos.

El ensayo aleatorizado prospectivo (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados para pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta como tratamiento único, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes año) frente a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes año),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes/año),  $p=0,0034$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes año,  $p=0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad total: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes año frente a sólo dieta 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 18 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### AVANDAMET

#### Absorción

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características de absorción de rosiglitazona y metformina de los comprimidos de AVANDAMET, y las obtenidas de los comprimidos de maleato de rosiglitazona y de los comprimidos de hidrocloreto de metformina, respectivamente.

La ingesta de alimentos no afectó al AUC de rosiglitazona ni de metformina cuando se administra AVANDAMET a voluntarios sanos. Con la administración de alimento, el valor de  $C_{max}$  fue más bajo (22% rosiglitazona y 15% metformina) y hubo retraso en el valor de  $t_{max}$  (aproximadamente 1,5 h rosiglitazona y 0,5 h metformina). Este efecto de la ingesta de alimentos no se considera clínicamente significativo.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de AVANDAMET.

## *Rosiglitazona*

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 o de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente 1 h después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

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

### Distribución

En voluntarios sanos, el volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 l. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### Metabolismo

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

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

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

### Eliminación

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

### *Poblaciones especiales*

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

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

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

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

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

### *Metformina*

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, el valor de  $t_{max}$  es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente de 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A las dosis usuales de metformina y en las pautas de dosificación, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan entre las 24-48 h y son generalmente menores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos disminuye el grado y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó que la concentración máxima plasmática fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo de prolongación hasta la concentración plasmática máxima fue de 35 min. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se fragmenta en los eritrocitos. El máximo en sangre es menor que el máximo en plasma y se producen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representen un compartimento secundario de distribución. La media del  $V_d$  se encuentra en el intervalo 63-276 l.

#### Metabolismo

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es  $> 400 \text{ ml/min}$ , indicando que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal es insuficiente, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y por lo tanto se prolonga la vida media de eliminación, alcanzándose niveles incrementados de metformina en plasma.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con AVANDAMET. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con rosiglitazona o metformina individualmente.

### *Rosiglitazona*

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

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

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

#### *Metformina*

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico  
Hipromelosa (E464)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Lactosa monohidrato  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Óxido de hierro amarillo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters opacos (PVC/PVdC/aluminio). Envases de 28, 56, 112, 336 (3x112) y 360 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

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

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

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

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

EU/1/03/258/001-003  
EU/1/03/258/015  
EU/1/03/258/019

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

Fecha de la primera autorización: 20 octubre 2003  
Fecha de la última renovación: 20 octubre 2008

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

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato de rosiglitazona) y 500 mg de hidrocloreuro de metformina (corresponden a 390 mg de metformina en forma de base libre).

### Excipientes:

Cada comprimido contiene lactosa (aproximadamente 11 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa pálido que llevan la inscripción “gsk” en una cara y “2/500” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AVANDAMET está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso:

- que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis máxima tolerada de metformina oral en monoterapia.
- en triple terapia oral en combinación con sulfonilurea en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral con las dosis máximas toleradas de metformina y una sulfonilurea (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

La posología inicial habitual de AVANDAMET es 4 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina al día.

La posología de rosiglitazona puede incrementarse a 8 mg/día después de 8 semanas si se requiere un control glucémico mayor. La dosis diaria máxima recomendada de AVANDAMET es 8 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

La dosis diaria total de AVANDAMET debe administrarse en dos tomas separadas.

Puede considerarse un ajuste de la dosis con rosiglitazona (añadida a la dosis óptima de metformina) antes de que el paciente cambie el tratamiento a AVANDAMET.

Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con metformina en monoterapia a AVANDAMET.

La toma de AVANDAMET con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con metformina.

Triple terapia oral (rosiglitazona, metformina y sulfonilurea) (ver sección 4.4).

- Pacientes tratados con metformina y sulfonilurea: cuando sea adecuado, el tratamiento con AVANDAMET podrá comenzar con 4 mg/día de rosiglitazona y la dosis de metformina que sustituya a la que ya estuviera tomando.
- Pacientes en triple terapia oral: cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá sustituir a las dosis de rosiglitazona y metformina que ya estuvieran tomando. Se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá administrarse para sustituir el uso concomitante de rosiglitazona y metformina en doble y triple terapias orales para simplificar el tratamiento.

#### Pacientes de edad avanzada:

Debido a que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a una disminución de la función renal, se debe monitorizar periódicamente la función renal de este grupo de pacientes cuando estén en tratamiento con AVANDAMET (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

AVANDAMET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia o alteración renal, por ejemplo con niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o con un aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Niños y adolescentes:

AVANDAMET no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

AVANDAMET está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a rosiglitazona, a hidrocloreto de metformina o a alguno de los excipientes.
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA (New York Heart Association))
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- enfermedad crónica o aguda que puede causar hipoxia tisular, tales como:
  - insuficiencia respiratoria o cardíaca
  - infarto de miocardio reciente
  - shock
- insuficiencia hepática
- intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (ver sección 4.4)
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- insuficiencia o alteración renal, por ejemplo, niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver sección 4.4)
- condiciones agudas que pueden alterar potencialmente la función renal, tales como:
  - deshidratación
  - infección grave
  - shock
  - administración intravascular de agentes yodados de contraste (ver sección 4.4)
- lactancia.

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

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una alteración metabólica grave que se produce muy raramente y puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que estaban tomando metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal

significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como el control insuficiente de la diabetes, cetosis, situación de ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

#### Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio incluye reducción del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato mayores de 5 mmol/l e incremento de la diferencia aniónica y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con hospitalización inmediata del paciente (ver sección 4.9).

#### Función renal

Metformina se excreta por vía renal, por ello, deben determinarse regularmente las concentraciones séricas de creatinina:

- al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior normal y en pacientes de edad avanzada.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al comenzar una terapia diurética o antihipertensiva o al iniciar un tratamiento con un AINE.

#### Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca

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

El tratamiento con AVANDAMET en combinación con una sulfonilurea o insulina puede estar asociado con un incremento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con AVANDAMET y una sulfonilurea deben considerarse otras terapias alternativas. Se recomienda una mayor monitorización del paciente si se administra AVANDAMET en combinación, especialmente con insulina, pero también con una sulfonilurea.

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

#### Combinación con insulina

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

### Isquemia miocárdica

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

### Síndrome Coronario Agudo (SCA)

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

### Monitorización de la función hepática

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

### Trastornos oculares

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

### Aumento de peso

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

### Anemia

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

### Hipoglucemia

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

#### Cirugía

Puesto que AVANDAMET contiene hidrocloreuro de metformina, debe interrumpirse el tratamiento 48 horas antes de la intervención quirúrgica programada con anestesia general y habitualmente, no debe reanudarse el tratamiento antes de 48 horas después de la intervención.

#### Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal. Por lo tanto, debido al principio activo metformina, debe interrumpirse el tratamiento con AVANDAMET antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal (ver sección 4.5).

#### Trastornos óseos

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

#### Otras precauciones

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con trastornos menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo (ver sección 4.6).

AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la rosiglitazona (ver sección 4.5). Además, AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ej. cimetidina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la metformina (ver sección 4.5). El control de la glucemia debe monitorizarse rigurosamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de AVANDAMET de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes.

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restrictiva en calorías.

Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio usuales para el control de la diabetes.

Los comprimidos de AVANDAMET contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No se han realizado estudios de interacciones con AVANDAMET, sin embargo, en ensayos clínicos y en el uso clínico generalizado la administración concomitante de sus principios activos en pacientes no

ha dado lugar a ninguna interacción inesperada. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (rosiglitazona y metformina).

Hay mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda (particularmente en situación de ayunas, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y los medicamentos que lo contengan.

Los medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ejemplo cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Un estudio llevado a cabo en siete voluntarios sanos demostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, incrementaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y  $C_{max}$  en un 81%. Por ello, cuando se coadministran medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal se deberá considerar una estrecha monitorización del control de la glucemia, ajustes de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

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

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar una rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

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

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

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales como glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

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

La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, con la consiguiente acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina antes o cuando se vaya a realizar la prueba radiológica y no reanudar el tratamiento hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal.

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y tópica), los agonistas  $\beta$ -2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

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

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles de la exposición a AVANDAMET durante el embarazo o la lactancia.

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

Por lo tanto, no se debe utilizar AVANDAMET durante el embarazo. Si una paciente desea quedarse embarazada o se confirma el embarazo, el tratamiento con AVANDAMET debe interrumpirse a menos que el beneficio esperado en la madre supere al riesgo potencial para el feto.

Se han detectado rosiglitazona y metformina en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si el lactante estará expuesto al fármaco durante el período de lactancia. Por tanto, no se debe utilizar AVANDAMET en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

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

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada uno de los componentes de AVANDAMET. Una reacción adversa se corresponde únicamente con la combinación a dosis fija si no se ha descrito para alguno de los componentes de AVANDAMET o si ocurrió a una frecuencia mayor que la citada para alguno de los componentes.

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas).

#### ***AVANDAMET***

Los datos de estudios doble ciego confirman que el perfil de seguridad de rosiglitazona y metformina en uso concomitante es equivalente a la suma de los perfiles de reacciones adversas de los dos medicamentos. Los datos disponibles con AVANDAMET coinciden con este perfil combinado de reacciones adversas.

#### **Datos de ensayos clínicos (insulina añadida a un tratamiento establecido con AVANDAMET)**

En un único estudio (n=322) en el que se añadió insulina a pacientes en tratamiento con AVANDAMET, no se han observado acontecimientos adversos nuevos significativos respecto de los que ya se han definido para AVANDAMET o para los tratamientos en combinación con rosiglitazona.

Sin embargo, cuando AVANDAMET se usa en combinación con insulina, aumenta el riesgo de sufrir acontecimientos adversos relacionados con la retención de líquidos o hipoglucemia.

#### ***Rosiglitazona***

### Datos de ensayos clínicos

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente.

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

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

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

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

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble o triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto de LDL-colesterol (LDLc) como de HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de

colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardiaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

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

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

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

#### Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona.

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

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

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

#### *Metformina*

#### Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización

La tabla 3 recoge las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia están basadas en la información disponible en la Ficha Técnica de metformina, disponible en la UE.

**Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para metformina en los datos de los ensayos clínicos y en los datos post-comercialización**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
síntomas gastrointestinales <sup>6</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
acidosis láctica	Muy raras
deficiencia de vitamina B12 <sup>7</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
sabor metálico	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
trastornos de la función hepática	Muy raras
Hepatitis	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Urticaria	Muy raras
Eritema	Muy raras
Prurito	Muy raras

<sup>6</sup> Síntomas gastrointestinales tales como, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

<sup>7</sup> El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12 lo cual puede provocar muy raramente una deficiencia de vitamina B12 con significación clínica (anemia megaloblástica).

#### **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVANDAMET.

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

Una sobredosis alta de metformina (o existiendo riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, la cual se considera una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis, sin embargo, la rosiglitazona se une en una elevada proporción a proteínas y no se elimina por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD03

AVANDAMET combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidindionas e hidrocloreto de metformina, perteneciente a la clase biguanida.

Las tiazolidindionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las biguanidas actúan disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

### *Rosiglitazona*

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

El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, rosiglitazona preserva la función de células  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. Rosiglitazona no estimuló la secreción pancreática de insulina ni indujo hipoglucemia en ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) con gran afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

En los ensayos clínicos, el efecto terapéutico hipoglucemiante observado con rosiglitazona es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones en la glucosa en ayunas y post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudio mecanísticos, se observó que el incremento de peso se debió principalmente a un aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral e intrahepática.

De acuerdo con el mecanismo de acción, rosiglitazona en combinación con metformina redujo la resistencia a la insulina y mejoró la función de las células  $\beta$  pancreáticas. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. Como consecuencia de sus mecanismos de acción diferentes pero complementarios, el tratamiento combinado de rosiglitazona con metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

En estudios con una duración máxima de 3 años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día en doble terapia oral con metformina produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No han finalizado los estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

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

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo

de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas > 10,0 mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

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

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

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

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

### *Metformina*

Metformina es una biguanida con efectos antidiabéticos, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción de glucosa hepática por inhibición de la gluconeogénesis y glicogenolisis
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la toma y utilización de glucosa periférica
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos.

El ensayo aleatorizado prospectivo (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados para pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta como tratamiento único, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes año) frente a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes año),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes/año),  $p=0,0034$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes año,  $p=0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad total: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes año frente a sólo dieta 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 18 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### AVANDAMET

#### Absorción

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características de absorción de rosiglitazona y metformina de los comprimidos de AVANDAMET, y las obtenidas de los comprimidos de maleato de rosiglitazona y de los comprimidos de hidrocloreuro de metformina, respectivamente.

La ingesta de alimentos no afectó al AUC de rosiglitazona ni de metformina cuando se administra AVANDAMET a voluntarios sanos. Con la administración de alimento, el valor de  $C_{max}$  fue más bajo (22% rosiglitazona y 15% metformina) y hubo retraso en el valor de  $t_{max}$  (aproximadamente 1,5 h rosiglitazona y 0,5 h metformina). Este efecto de la ingesta de alimentos no se considera clínicamente significativo.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de AVANDAMET.

## *Rosiglitazona*

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 o de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente 1 h después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

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

### Distribución

En voluntarios sanos, el volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 l. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### Metabolismo

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

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

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

### Eliminación

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

### *Poblaciones especiales*

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

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

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

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

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

### *Metformina*

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, el valor de  $t_{max}$  es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente de 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A las dosis usuales de metformina y en las pautas de dosificación, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan entre las 24-48 h y son generalmente menores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos disminuye el grado y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó que la concentración máxima plasmática fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo de prolongación hasta la concentración plasmática máxima fue de 35 min. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se fragmenta en los eritrocitos. El máximo en sangre es menor que el máximo en plasma y se producen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representen un compartimento secundario de distribución. La media del  $V_d$  se encuentra en el intervalo 63-276 l.

#### Metabolismo

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es  $> 400 \text{ ml/min}$ , indicando que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal es insuficiente, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y por lo tanto se prolonga la vida media de eliminación, alcanzándose niveles incrementados de metformina en plasma.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con AVANDAMET. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con rosiglitazona o metformina individualmente.

### *Rosiglitazona*

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

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

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

#### *Metformina*

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico  
Hipromelosa (E464)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Lactosa monohidrato  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Óxido de hierro rojo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters opacos (PVC/PVdC/aluminio). Envases de 28, 56, 112, 336 (3x112) y 360 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

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

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

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

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

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

EU/1/03/258/004-006  
EU/1/03/258/016  
EU/1/03/258/020

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

Fecha de la primera autorización: 20 octubre 2003  
Fecha de la última renovación: 20 octubre 2008

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

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDAMET 2 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato de rosiglitazona) y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina (corresponden a 780 mg de metformina en forma de base libre).

Excipientes:

Cada comprimido contiene lactosa (aproximadamente 11 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo que llevan la inscripción “gsk” en una cara y “2/1000” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AVANDAMET está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso:

- que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis máxima tolerada de metformina oral en monoterapia.
- en triple terapia oral en combinación con sulfonilurea en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral con las dosis máximas toleradas de metformina y una sulfonilurea (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

La posología inicial habitual de AVANDAMET es 4 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina al día.

La posología de rosiglitazona puede incrementarse a 8 mg/día después de 8 semanas si se requiere un control glucémico mayor. La dosis diaria máxima recomendada de AVANDAMET es 8 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

La dosis diaria total de AVANDAMET debe administrarse en dos tomas separadas.

Puede considerarse un ajuste de la dosis con rosiglitazona (añadida a la dosis óptima de metformina) antes de que el paciente cambie el tratamiento a AVANDAMET.

Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con metformina en monoterapia a AVANDAMET.

La toma de AVANDAMET con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con metformina.

Triple terapia oral (rosiglitazona, metformina y sulfonilurea) (ver sección 4.4).

- Pacientes tratados con metformina y sulfonilurea: cuando sea adecuado, el tratamiento con AVANDAMET podrá comenzar con 4 mg/día de rosiglitazona y la dosis de metformina que sustituya a la que ya estuviera tomando.
- Pacientes en triple terapia oral: cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá sustituir a las dosis de rosiglitazona y metformina que ya estuvieran tomando. Se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá administrarse para sustituir el uso concomitante de rosiglitazona y metformina en doble y triple terapias orales para simplificar el tratamiento.

#### Pacientes de edad avanzada:

Debido a que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a una disminución de la función renal, se debe monitorizar periódicamente la función renal de este grupo de pacientes cuando estén en tratamiento con AVANDAMET (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

AVANDAMET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia o alteración renal, por ejemplo con niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o con un aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Niños y adolescentes:

AVANDAMET no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

AVANDAMET está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a rosiglitazona, a hidrocloreto de metformina o a alguno de los excipientes.
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA (New York Heart Association))
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- enfermedad crónica o aguda que puede causar hipoxia tisular, tales como:
  - insuficiencia respiratoria o cardíaca
  - infarto de miocardio reciente
  - shock
- insuficiencia hepática
- intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (ver sección 4.4)
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- insuficiencia o alteración renal, por ejemplo, niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver sección 4.4)
- condiciones agudas que pueden alterar potencialmente la función renal, tales como:
  - deshidratación
  - infección grave
  - shock
  - administración intravascular de agentes yodados de contraste (ver sección 4.4)
- lactancia.

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

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una alteración metabólica grave que se produce muy raramente y puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que estaban tomando metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal

significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como el control insuficiente de la diabetes, cetosis, situación de ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

#### Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio incluye reducción del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato mayores de 5 mmol/l e incremento de la diferencia aniónica y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con hospitalización inmediata del paciente (ver sección 4.9).

#### Función renal

Metformina se excreta por vía renal, por ello, deben determinarse regularmente las concentraciones séricas de creatinina:

- al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior normal y en pacientes de edad avanzada.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al comenzar una terapia diurética o antihipertensiva o al iniciar un tratamiento con un AINE.

#### Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca

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

El tratamiento con AVANDAMET en combinación con una sulfonilurea o insulina puede estar asociado con un incremento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con AVANDAMET y una sulfonilurea deben considerarse otras terapias alternativas. Se recomienda una mayor monitorización del paciente si se administra AVANDAMET en combinación, especialmente con insulina, pero también con una sulfonilurea.

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

#### Combinación con insulina

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

### Isquemia miocárdica

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

### Síndrome Coronario Agudo (SCA)

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

### Monitorización de la función hepática

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

### Trastornos oculares

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

### Aumento de peso

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

### Anemia

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

### Hipoglucemia

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

#### Cirugía

Puesto que AVANDAMET contiene hidrocloreuro de metformina, debe interrumpirse el tratamiento 48 horas antes de la intervención quirúrgica programada con anestesia general y habitualmente, no debe reanudarse el tratamiento antes de 48 horas después de la intervención.

#### Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal. Por lo tanto, debido al principio activo metformina, debe interrumpirse el tratamiento con AVANDAMET antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal (ver sección 4.5).

#### Trastornos óseos

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

#### Otras precauciones

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con trastornos menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo (ver sección 4.6).

AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la rosiglitazona (ver sección 4.5). Además, AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ej. cimetidina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la metformina (ver sección 4.5). El control de la glucemia debe monitorizarse rigurosamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de AVANDAMET de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes.

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restrictiva en calorías.

Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio usuales para el control de la diabetes.

Los comprimidos de AVANDAMET contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No se han realizado estudios de interacciones con AVANDAMET, sin embargo, en ensayos clínicos y en el uso clínico generalizado la administración concomitante de sus principios activos en pacientes no

ha dado lugar a ninguna interacción inesperada. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (rosiglitazona y metformina).

Hay mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda (particularmente en situación de ayunas, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y los medicamentos que lo contengan.

Los medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ejemplo cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Un estudio llevado a cabo en siete voluntarios sanos demostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, incrementaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y  $C_{max}$  en un 81%. Por ello, cuando se coadministran medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal se deberá considerar una estrecha monitorización del control de la glucemia, ajustes de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

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

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar una rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

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

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

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales como glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

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

La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, con la consiguiente acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina antes o cuando se vaya a realizar la prueba radiológica y no reanudar el tratamiento hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal.

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y tópica), los agonistas  $\beta$ -2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles de la exposición a AVANDAMET durante el embarazo o la lactancia.

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

Por lo tanto, no se debe utilizar AVANDAMET durante el embarazo. Si una paciente desea quedarse embarazada o se confirma el embarazo, el tratamiento con AVANDAMET debe interrumpirse a menos que el beneficio esperado en la madre supere al riesgo potencial para el feto.

Se han detectado rosiglitazona y metformina en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si el lactante estará expuesto al fármaco durante el período de lactancia. Por tanto, no se debe utilizar AVANDAMET en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

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

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

#### 4.8 Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada uno de los componentes de AVANDAMET. Una reacción adversa se corresponde únicamente con la combinación a dosis fija si no se ha descrito para alguno de los componentes de AVANDAMET o si ocurrió a una frecuencia mayor que la citada para alguno de los componentes.

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas).

#### **AVANDAMET**

Los datos de estudios doble ciego confirman que el perfil de seguridad de rosiglitazona y metformina en uso concomitante es equivalente a la suma de los perfiles de reacciones adversas de los dos medicamentos. Los datos disponibles con AVANDAMET coinciden con este perfil combinado de reacciones adversas.

#### Datos de ensayos clínicos (insulina añadida a un tratamiento establecido con AVANDAMET)

En un único estudio (n=322) en el que se añadió insulina a pacientes en tratamiento con AVANDAMET, no se han observado acontecimientos adversos nuevos significativos respecto de los que ya se han definido para AVANDAMET o para los tratamientos en combinación con rosiglitazona.

Sin embargo, cuando AVANDAMET se usa en combinación con insulina, aumenta el riesgo de sufrir acontecimientos adversos relacionados con la retención de líquidos o hipoglucemia.

#### *Rosiglitazona*

### Datos de ensayos clínicos

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente.

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

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

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

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

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble o triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto del LDL-colesterol (LDLc) como del HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de

colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardiaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

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

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

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

#### Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona.

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

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

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

#### *Metformina*

##### Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización

La tabla 3 recoge las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia están basadas en la información disponible en la Ficha Técnica de metformina, disponible en la UE.

**Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para metformina en los datos de los ensayos clínicos y en los datos post-comercialización**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
síntomas gastrointestinales <sup>6</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
acidosis láctica	Muy raras
deficiencia de vitamina B12 <sup>7</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
sabor metálico	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
trastornos de la función hepática	Muy raras
hepatitis	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
urticaria	Muy raras
eritema	Muy raras
prurito	Muy raras

<sup>6</sup> Síntomas gastrointestinales tales como, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

<sup>7</sup> El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12 lo cual puede provocar muy raramente una deficiencia de vitamina B12 con significación clínica (anemia megaloblástica).

#### **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVANDAMET.

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

Una sobredosis alta de metformina (o existiendo riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, la cual se considera una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis, sin embargo, la rosiglitazona se une en una elevada proporción a proteínas y no se elimina por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD03

AVANDAMET combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidindionas e hidrocloreto de metformina, perteneciente a la clase biguanida.

Las tiazolidindionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las biguanidas actúan disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

#### *Rosiglitazona*

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

El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, rosiglitazona preserva la función de células  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. Rosiglitazona no estimuló la secreción pancreática de insulina ni indujo hipoglucemia en ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) con gran afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

En los ensayos clínicos, el efecto terapéutico hipoglucemiante observado con rosiglitazona es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones en la glucosa en ayunas y post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudio mecanísticos, se observó que el incremento de peso se debió principalmente a un aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral e intrahepática.

De acuerdo con el mecanismo de acción, rosiglitazona en combinación con metformina redujo la resistencia a la insulina y mejoró la función de las células  $\beta$  pancreáticas. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. Como consecuencia de sus mecanismos de acción diferentes pero complementarios, el tratamiento combinado de rosiglitazona con metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

En estudios con una duración máxima de 3 años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día en doble terapia oral con metformina produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No han finalizado los estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

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

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo

de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas > 10,0 mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

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

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

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

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

### *Metformina*

Metformina es una biguanida con efectos antidiabéticos, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción de glucosa hepática por inhibición de la gluconeogénesis y glicogenolisis
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la toma y utilización de glucosa periférica
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos.

El ensayo aleatorizado prospectivo (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados para pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta como tratamiento único, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes año) frente a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes año),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes/año),  $p=0,0034$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes año,  $p=0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad total: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes año frente a sólo dieta 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 18 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### AVANDAMET

#### Absorción

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características de absorción de rosiglitazona y metformina de los comprimidos de AVANDAMET, y las obtenidas de los comprimidos de maleato de rosiglitazona y de los comprimidos de hidrocloreuro de metformina, respectivamente.

La ingesta de alimentos no afectó al AUC de rosiglitazona ni de metformina cuando se administra AVANDAMET a voluntarios sanos. Con la administración de alimento, el valor de  $C_{max}$  fue más bajo (22% rosiglitazona y 15% metformina) y hubo retraso en el valor de  $t_{max}$  (aproximadamente 1,5 h rosiglitazona y 0,5 h metformina). Este efecto de la ingesta de alimentos no se considera clínicamente significativo.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de AVANDAMET.

## *Rosiglitazona*

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 o de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente 1 h después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

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

### Distribución

En voluntarios sanos, el volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 l. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### Metabolismo

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

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

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

### Eliminación

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

### *Poblaciones especiales*

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

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

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

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

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

### *Metformina*

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, el valor de  $t_{max}$  es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente de 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A las dosis usuales de metformina y en las pautas de dosificación, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan entre las 24-48 h y son generalmente menores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos disminuye el grado y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó que la concentración máxima plasmática fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo de prolongación hasta la concentración plasmática máxima fue de 35 min. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se fragmenta en los eritrocitos. El máximo en sangre es menor que el máximo en plasma y se producen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representen un compartimento secundario de distribución. La media del  $V_d$  se encuentra en el intervalo 63-276 l.

#### Metabolismo

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es  $> 400 \text{ ml/min}$ , indicando que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal es insuficiente, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y por lo tanto se prolonga la vida media de eliminación, alcanzándose niveles incrementados de metformina en plasma.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con AVANDAMET. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con rosiglitazona o metformina individualmente.

### *Rosiglitazona*

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

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

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

#### *Metformina*

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico  
Hipromelosa (E464)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Lactosa monohidrato  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Óxido de hierro amarillo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters opacos (PVC/PVdC/aluminio). Envases de 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) y 180 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

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

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

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

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

EU/1/03/258/007-009  
EU/1/03/258/013  
EU/1/03/258/017  
EU/1/03/258/021

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

Fecha de la primera autorización: 20 octubre 2003  
Fecha de la última renovación: 20 octubre 2008

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

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVANDAMET 4 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 4 mg de rosiglitazona (como maleato de rosiglitazona) y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina (corresponden a 780 mg de metformina en forma de base libre).

Excipientes:

Cada comprimido contiene lactosa (aproximadamente 23 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa que llevan la inscripción “gsk” en una cara y “4/1000” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AVANDAMET está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso:

- que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis máxima tolerada de metformina oral en monoterapia.
- en triple terapia oral en combinación con sulfonilurea en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral con las dosis máximas toleradas de metformina y una sulfonilurea (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

La posología inicial habitual de AVANDAMET es 4 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina al día.

La posología de rosiglitazona puede incrementarse a 8 mg/día después de 8 semanas si se requiere un control glucémico mayor. La dosis diaria máxima recomendada de AVANDAMET es 8 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

La dosis diaria total de AVANDAMET debe administrarse en dos tomas separadas.

Puede considerarse un ajuste de la dosis con rosiglitazona (añadida a la dosis óptima de metformina) antes de que el paciente cambie el tratamiento a AVANDAMET.

Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con metformina en monoterapia a AVANDAMET.

La toma de AVANDAMET con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con metformina.

Triple terapia oral (rosiglitazona, metformina y sulfonilurea) (ver sección 4.4).

- Pacientes tratados con metformina y sulfonilurea: cuando sea adecuado, el tratamiento con AVANDAMET podrá comenzar con 4 mg/día de rosiglitazona y la dosis de metformina que sustituya a la que ya estuviera tomando.
- Pacientes en triple terapia oral: cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá sustituir a las dosis de rosiglitazona y metformina que ya estuvieran tomando. Se debe realizar un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Cuando sea adecuado, AVANDAMET podrá administrarse para sustituir el uso concomitante de rosiglitazona y metformina en doble y triple terapias orales para simplificar el tratamiento.

#### Pacientes de edad avanzada:

Debido a que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a una disminución de la función renal, se debe monitorizar periódicamente la función renal de este grupo de pacientes cuando estén en tratamiento con AVANDAMET (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

AVANDAMET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia o alteración renal, por ejemplo con niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o con un aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Niños y adolescentes:

AVANDAMET no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

AVANDAMET está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a rosiglitazona, a hidrocloreto de metformina o a alguno de los excipientes.
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA (New York Heart Association))
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- enfermedad crónica o aguda que puede causar hipoxia tisular, tales como:
  - insuficiencia respiratoria o cardíaca
  - infarto de miocardio reciente
  - shock
- insuficiencia hepática
- intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (ver sección 4.4)
- cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- insuficiencia o alteración renal, por ejemplo, niveles séricos de creatinina > 135 µmol/l en varones, y > 110 µmol/l en mujeres y/o aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver sección 4.4)
- condiciones agudas que pueden alterar potencialmente la función renal, tales como:
  - deshidratación
  - infección grave
  - shock
  - administración intravascular de agentes yodados de contraste (ver sección 4.4)
- lactancia.

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

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una alteración metabólica grave que se produce muy raramente y puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que estaban tomando metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal

significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como el control insuficiente de la diabetes, cetosis, situación de ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

#### Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio incluye reducción del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato mayores de 5 mmol/l e incremento de la diferencia aniónica y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con hospitalización inmediata del paciente (ver sección 4.9).

#### Función renal

Metformina se excreta por vía renal, por ello, deben determinarse regularmente las concentraciones séricas de creatinina:

- al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior normal y en pacientes de edad avanzada.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al comenzar una terapia diurética o antihipertensiva o al iniciar un tratamiento con un AINE.

#### Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca

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

El tratamiento con AVANDAMET en combinación con una sulfonilurea o insulina puede estar asociado con un incremento del riesgo de retención de líquido e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con AVANDAMET y una sulfonilurea deben considerarse otras terapias alternativas. Se recomienda una mayor monitorización del paciente si se administra AVANDAMET en combinación, especialmente con insulina, pero también con una sulfonilurea.

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

#### Combinación con insulina

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

### Isquemia miocárdica

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

### Síndrome Coronario Agudo (SCA)

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

### Monitorización de la función hepática

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

### Trastornos oculares

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

### Aumento de peso

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

### Anemia

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

### Hipoglucemia

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

#### Cirugía

Puesto que AVANDAMET contiene hidrocloreuro de metformina, debe interrumpirse el tratamiento 48 horas antes de la intervención quirúrgica programada con anestesia general y habitualmente, no debe reanudarse el tratamiento antes de 48 horas después de la intervención.

#### Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal. Por lo tanto, debido al principio activo metformina, debe interrumpirse el tratamiento con AVANDAMET antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal (ver sección 4.5).

#### Trastornos óseos

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

#### Otras precauciones

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos (ver sección 5.3) se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con trastornos menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo (ver sección 4.6).

AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (por ej. rifampicina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la rosiglitazona (ver sección 4.5). Además, AVANDAMET debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ej. cimetidina) debido al efecto que pueden causar en la farmacocinética de la metformina (ver sección 4.5). El control de la glucemia debe monitorizarse rigurosamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de AVANDAMET de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes.

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restrictiva en calorías.

Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio usuales para el control de la diabetes.

Los comprimidos de AVANDAMET contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No se han realizado estudios de interacciones con AVANDAMET, sin embargo, en ensayos clínicos y en el uso clínico generalizado la administración concomitante de sus principios activos en pacientes no

ha dado lugar a ninguna interacción inesperada. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (rosiglitazona y metformina).

Hay mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda (particularmente en situación de ayunas, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y los medicamentos que lo contengan.

Los medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (por ejemplo cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Un estudio llevado a cabo en siete voluntarios sanos demostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, incrementaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y  $C_{max}$  en un 81%. Por ello, cuando se coadministran medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal se deberá considerar una estrecha monitorización del control de la glucemia, ajustes de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

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

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar una rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

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

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

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales como glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

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

La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, con la consiguiente acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina antes o cuando se vaya a realizar la prueba radiológica y no reanudar el tratamiento hasta 48 horas después, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal.

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y tópica), los agonistas  $\beta$ -2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles de la exposición a AVANDAMET durante el embarazo o la lactancia.

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

Por lo tanto, no se debe utilizar AVANDAMET durante el embarazo. Si una paciente desea quedarse embarazada o se confirma el embarazo, el tratamiento con AVANDAMET debe interrumpirse a menos que el beneficio esperado en la madre supere al riesgo potencial para el feto.

Se han detectado rosiglitazona y metformina en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si el lactante estará expuesto al fármaco durante el período de lactancia. Por tanto, no se debe utilizar AVANDAMET en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

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

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

#### 4.8 Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada uno de los componentes de AVANDAMET. Una reacción adversa se corresponde únicamente con la combinación a dosis fija si no se ha descrito para alguno de los componentes de AVANDAMET o si ocurrió a una frecuencia mayor que la citada para alguno de los componentes.

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas).

#### **AVANDAMET**

Los datos de estudios doble ciego confirman que el perfil de seguridad de rosiglitazona y metformina en uso concomitante es equivalente a la suma de los perfiles de reacciones adversas de los dos medicamentos. Los datos disponibles con AVANDAMET coinciden con este perfil combinado de reacciones adversas.

#### Datos de ensayos clínicos (insulina añadida a un tratamiento establecido con AVANDAMET)

En un único estudio (n=322) en el que se añadió insulina a pacientes en tratamiento con AVANDAMET, no se han observado acontecimientos adversos nuevos significativos respecto de los que ya se han definido para AVANDAMET o para los tratamientos en combinación con rosiglitazona.

Sin embargo, cuando AVANDAMET se usa en combinación con insulina, aumenta el riesgo de sufrir acontecimientos adversos relacionados con la retención de líquidos o hipoglucemia.

#### *Rosiglitazona*

### Datos de ensayos clínicos

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente.

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

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

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

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

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble o triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto del LDL-colesterol (LDLc) como del HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de

colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardiaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

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

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

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

#### Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona.

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

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

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

#### *Metformina*

##### Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización

La tabla 3 recoge las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia están basadas en la información disponible en la Ficha Técnica de metformina, disponible en la UE.

**Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para metformina en los datos de los ensayos clínicos y en los datos post-comercialización**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
síntomas gastrointestinales <sup>6</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
acidosis láctica	Muy raras
deficiencia de vitamina B12 <sup>7</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
sabor metálico	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
trastornos de la función hepática	Muy raras
hepatitis	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
urticaria	Muy raras
eritema	Muy raras
prurito	Muy raras

<sup>6</sup> Síntomas gastrointestinales tales como, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

<sup>7</sup> El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12 lo cual puede provocar muy raramente una deficiencia de vitamina B12 con significación clínica (anemia megaloblástica).

#### **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVANDAMET.

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

Una sobredosis alta de metformina (o existiendo riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, la cual se considera una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis, sin embargo, la rosiglitazona se une en una elevada proporción a proteínas y no se elimina por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD03

AVANDAMET combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidindionas e hidrocloreto de metformina, perteneciente a la clase biguanida.

Las tiazolidindionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las biguanidas actúan disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

#### *Rosiglitazona*

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

El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, rosiglitazona preserva la función de células  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. Rosiglitazona no estimuló la secreción pancreática de insulina ni indujo hipoglucemia en ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) con gran afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

En los ensayos clínicos, el efecto terapéutico hipoglucemiante observado con rosiglitazona es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones en la glucosa en ayunas y post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudio mecanísticos, se observó que el incremento de peso se debió principalmente a un aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral e intrahepática.

De acuerdo con el mecanismo de acción, rosiglitazona en combinación con metformina redujo la resistencia a la insulina y mejoró la función de las células  $\beta$  pancreáticas. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. Como consecuencia de sus mecanismos de acción diferentes pero complementarios, el tratamiento combinado de rosiglitazona con metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

En estudios con una duración máxima de 3 años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día en doble terapia oral con metformina produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No han finalizado los estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

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

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo

de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas > 10,0 mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

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

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

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

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

### *Metformina*

Metformina es una biguanida con efectos antidiabéticos, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción de glucosa hepática por inhibición de la gluconeogénesis y glicogenolisis
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la toma y utilización de glucosa periférica
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos.

El ensayo aleatorizado prospectivo (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados para pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta como tratamiento único, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes año) frente a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes año),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes/año),  $p=0,0034$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes año,  $p=0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad total: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes año frente a sólo dieta 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de monoterapia de sulfonilurea combinada e insulina 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 18 acontecimientos/1.000 pacientes año ( $p=0,01$ ).

## **6.2 Propiedades farmacocinéticas**

### AVANDAMET

#### Absorción

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características de absorción de rosiglitazona y metformina de los comprimidos de AVANDAMET, y las obtenidas de los comprimidos de maleato de rosiglitazona y de los comprimidos de hidrocloreuro de metformina, respectivamente.

La ingesta de alimentos no afectó al AUC de rosiglitazona ni de metformina cuando se administra AVANDAMET a voluntarios sanos. Con la administración de alimento, el valor de  $C_{max}$  fue más bajo (22% rosiglitazona y 15% metformina) y hubo retraso en el valor de  $t_{max}$  (aproximadamente 1,5 h rosiglitazona y 0,5 h metformina). Este efecto de la ingesta de alimentos no se considera clínicamente significativo.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de AVANDAMET.

## *Rosiglitazona*

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 o de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente 1 h después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

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

### Distribución

En voluntarios sanos, el volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 l. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### Metabolismo

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

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

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

### Eliminación

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

### *Poblaciones especiales*

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

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

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

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

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

### *Metformina*

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, el valor de  $t_{max}$  es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente de 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A las dosis usuales de metformina y en las pautas de dosificación, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan entre las 24-48 h y son generalmente menores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos disminuye el grado y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó que la concentración máxima plasmática fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo de prolongación hasta la concentración plasmática máxima fue de 35 min. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se fragmenta en los eritrocitos. El máximo en sangre es menor que el máximo en plasma y se producen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representen un compartimento secundario de distribución. La media del  $V_d$  se encuentra en el intervalo 63-276 l.

#### Metabolismo

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es  $> 400 \text{ ml/min}$ , indicando que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal es insuficiente, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y por lo tanto se prolonga la vida media de eliminación, alcanzándose niveles incrementados de metformina en plasma.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con AVANDAMET. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con rosiglitazona o metformina individualmente.

### *Rosiglitazona*

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

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

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

#### *Metformina*

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico  
Hipromelosa (E464)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Lactosa monohidrato  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Óxido de hierro rojo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters opacos (PVC/PVdC/aluminio). Envases de 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) y 180 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

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

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

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

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

EU/1/03/258/010-012  
EU/1/03/258/014  
EU/1/03/258/018  
EU/1/03/258/022

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

Fecha de la primera autorización: 20 octubre 2003  
Fecha de la última renovación: 20 octubre 2008

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

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

**ANEXO II**

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

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

Plan de Gestión de Riesgos

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

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

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

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

IPSs

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

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

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)  
(EXCLUYE ENVASES MÚLTIPLES)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 1 mg de rosiglitazona (como maleato) y 500 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

28 comprimidos  
56 comprimidos  
112 comprimidos  
360 comprimidos

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/001 28 comprimidos  
EU/1/03/258/002 56 comprimidos  
EU/1/03/258/003 112 comprimidos  
EU/1/03/258/019 360 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 1 mg/500 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)  
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (3x112 COMPRIMIDOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 1 mg de rosiglitazona (como maleato) y 500 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

Envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 112 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/015

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 1 mg/500 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE DEL COMPONENTE INDIVIDUAL (NO INCLUYE UNA BLUE BOX)  
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (112 COMPRIMIDOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 1 mg de rosiglitazona (como maleato) y 500 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

112 comprimidos.  
Componente de un envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 112 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/015

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 1 mg/500 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)  
(EXCLUYE ENVASES MÚLTIPLES)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato) y 500 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

28 comprimidos  
56 comprimidos  
112 comprimidos  
360 comprimidos

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/004 28 comprimidos  
EU/1/03/258/005 56 comprimidos  
EU/1/03/258/006 112 comprimidos  
EU/1/03/258/020 360 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/500 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)  
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (3x112 COMPRIMIDOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato) y 500 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

Envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 112 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/016

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/500 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE DEL COMPONENTE INDIVIDUAL (NO INCLUYE UNA BLUE BOX)  
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (112 COMPRIMIDOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato) y 500 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

112 comprimidos.  
Componente de un envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 112 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/016

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/500 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)  
(EXCLUYE ENVASES MÚLTIPLES)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
180 comprimidos

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/258/007 14 comprimidos  
EU/1/03/258/008 28 comprimidos  
EU/1/03/258/009 56 comprimidos  
EU/1/03/258/021 180 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/1000 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA DE EMBALAJE EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)**

**SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (2x56 COMPRIMIDOS, EMBALADOS EN PLÁSTICO TRANSLÚCIDO)**

**SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (3x56 COMPRIMIDOS, ENVASADOS EN CAJAS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

Envase múltiple que contiene 2 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.  
Envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/013, 56 comprimidos, componente de un envase multiple de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/017, 56 comprimidos, componente de un envase multiple de 168 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/1000 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE DEL COMPONENTE INDIVIDUAL (NO INCLUYE UNA BLUE BOX)  
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (56 COMPRIMIDOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 2 mg de rosiglitazona (como maleato) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

56 comprimidos.

Componente de un envase múltiple que contiene 2 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

56 comprimidos.

Componente de un envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.

Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/013, 56 comprimidos, componente de un envase múltiple de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/017, 56 comprimidos, componente de un envase múltiple de 168 comprimidos.

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/1000 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1.000 mg comprimidos  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)  
(EXCLUYE ENVASES MÚLTIPLES)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 4 mg de rosiglitazona (como maleato) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
180 comprimidos

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/010 14 comprimidos  
EU/1/03/258/011 28 comprimidos  
EU/1/03/258/012 56 comprimidos  
EU/1/03/258/022 180 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet.4 mg/1000 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA EXTERIOR (INCLUYE UNA BLUE BOX)**

**SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (2x56 COMPRIMIDOS, EMBALADOS EN PLÁSTICO TRANSLÚCIDO)**

**SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (3x56 COMPRIMIDOS, ENVASADOS EN CAJAS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 4 mg de rosiglitazona (como maleato) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

Envase múltiple que contiene 2 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.  
Envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/014, 56 comprimidos, componente de un envase múltiple de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/018, 56 comprimidos, componente de un envase múltiple de 168 comprimidos.

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 4 mg/1000 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE DEL COMPONENTE INDIVIDUAL (NO INCLUYE UNA BLUE BOX)  
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (56 COMPRIMIDOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

Cada comprimido contiene 4 mg de rosiglitazona (como maleato) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

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

56 comprimidos.

Componente de un envase múltiple que contiene 2 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

56 comprimidos.

Componente de un envase múltiple que contiene 3 cajas, cada una conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

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

Vía oral.

Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

EU/1/03/258/014, 56 comprimidos, componente de un envase múltiple de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/018, 56 comprimidos, componente de un envase múltiple de 168 comprimidos.

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avandamet 4 mg/1000 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1.000 mg comprimidos  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

**AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película**  
**AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película**  
**AVANDAMET 2 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película**  
**AVANDAMET 4 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película**  
rosiglitazona/hidrocloruro de metformina

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

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

**Contenido del prospecto:**

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

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

**Los comprimidos de Avandamet son una combinación de dos medicamentos distintos** llamados *rosiglitazona* y *metformina*. Estos dos medicamentos se utilizan para tratar la **diabetes mellitus tipo 2**.

Las personas con diabetes tipo 2 son aquellas que no producen la cantidad suficiente de insulina (una hormona que controla los niveles de azúcar en sangre), o no responden como debieran a la insulina producida por su propio organismo. Rosiglitazona y metformina actúan conjuntamente de forma que su organismo puede utilizar mejor la insulina que produce, ayudándole a reducir el azúcar en sangre hasta niveles normales. Avandamet puede utilizarse solo o con una sulfonilurea que es otro medicamento para la diabetes.

### **2. ANTES DE TOMAR AVANDAMET**

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

**No tome Avandamet**

- **si es alérgico** (*hipersensible*) a rosiglitazona o a metformina o a cualquiera de los demás componentes de Avandamet (*recogidos en el apartado 6*)
- **si ha padecido un ataque al corazón o angina grave**, que se haya tratado en el hospital
- **si padece insuficiencia cardíaca**, o ha padecido insuficiencia cardíaca en el pasado
- **si padece dificultades respiratorias graves**
- **si padece una enfermedad del hígado**
- **si bebe alcohol en exceso**, diariamente o sólo de vez en cuando
- **si ha padecido cetoacidosis diabética** (una complicación de la diabetes con síntomas de pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos)
- **si padece alguna enfermedad del riñón**
- **si está muy deshidratado o padece una infección grave** (ver más adelante en el apartado 2 “*Mientras esté tomando Avandamet su médico debe saber*”)

- **si va a recibir rayos X con un colorante inyectable** (ver más adelante en el apartado 2 “*Mientras esté tomando Avandamet su médico debe saber*”)
- **si está dando el pecho a su hijo** (ver más adelante en el apartado 2 “*Embarazo y lactancia*”)

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

### **Tenga especial cuidado con Avandamet**

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

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

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

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

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

### **La ovulación puede reanudarse**

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

### **Su función renal debe ser revisada**

Debe revisar el funcionamiento de sus riñones al menos una vez al año o con más frecuencia si es mayor de 65 años o si el funcionamiento de sus riñones no es normal.

### **Mientras esté tomando Avandamet su médico debe saber:**

- **si puede estar deshidratado**, por ejemplo, después de fuertes vómitos, diarrea o fiebre. Estos síntomas pueden dar lugar a una pérdida grave de agua (*deshidratación*). Hable con su médico, ya que puede necesitar dejar de tomar Avandamet por un periodo corto de tiempo.
- **Si va a tener una operación con anestesia general**. Su médico le aconsejará dejar de tomar Avandamet durante al menos 48 horas antes y después de la operación.
- **Si le van hacer una radiografía utilizando un medio de contraste**. Su médico le aconsejará dejar de tomar Avandamet antes de la radiografía y durante las 48 horas después. Su médico comprobará su función renal antes de reanudar el tratamiento.

### **Uso de otros medicamentos**

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

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

- esteroides (usados para tratar la **inflamación**) como prednisolona o dexametasona
- agonistas beta-2 (usados para tratar el **asma**), como salbutamol o salmeterol
- diuréticos (usados para **eliminar líquidos**), como furosemida o indapamida
- inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) (usados para tratar la **tensión arterial**), como enalapril o captopril
- gemfibrozilo (usado para **reducir el colesterol**)
- rifampicina (usado en el tratamiento de la **tuberculosis** y otras infecciones)
- cimetidina (usado para reducir la **acidez de estómago**)

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

#### **Embarazo y lactancia**

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Avandamet contiene lactosa**

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

### **3. CÓMO TOMAR AVANDAMET**

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

#### **Cuánto tomar**

**La dosis inicial normal** es un comprimido (2 mg de rosiglitazona y 1.000 mg de metformina), dos veces al día, por la mañana y por la noche (también puede tomar esta dosis como dos comprimidos de 1 mg/500 mg, dos veces al día).

Después de 8 semanas su médico puede que aumente su dosis. La dosis máxima es de 4 mg de rosiglitazona y 1.000 mg de metformina, dos veces al día (también puede tomar esta dosis como dos comprimidos de 2 mg/500 mg, dos veces al día).

#### **Cómo tomarlo**

**Trague los comprimidos con un poco de agua.**

**Es mejor que tome Avandamet con las comidas,** o poco después de las comidas. Esto ayuda a reducir problemas de estómago (incluyendo indigestión, náusea, vómitos y diarrea).

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

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

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

#### **Si olvidó tomar Avandamet**

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

#### **No interrumpa el tratamiento con Avandamet**

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

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

##### Situaciones que necesitan especial atención

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

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

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

**Acidosis láctica:** uno de los efectos adversos muy raros de la metformina es el aumento de la cantidad de ácido láctico en la sangre (*acidosis láctica*). Esto afecta con mayor frecuencia a pacientes que tienen enfermedad renal grave. Entre los síntomas de la acidosis láctica se incluyen:

- respiración rápida
- sensación de frío
- dolor de estómago, náusea y vómitos.

➔ **Consulte inmediatamente con su médico** si tiene cualquiera de estos síntomas. **Deje de tomar Avandamet.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar **a más de 1 de cada 10** personas:

- síntomas de molestias digestivas tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o pérdida de apetito.

#### **Efectos adversos frecuentes**

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

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

#### **Efectos adversos raros**

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

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

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

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

- reacciones alérgicas
- inflamación del hígado (*hepatitis*)
- disminución de la cantidad de vitamina B12 en la sangre
- aumento rápido y excesivo de peso causado por la retención de líquidos
- aumento de ácido láctico en la sangre.

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

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

## **5. CONSERVACIÓN DE AVANDAMET**

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Avandamet

Los principios activos son rosiglitazona y metformina. Los comprimidos de Avandamet se presentan con dosis diferentes.

Cada comprimido contiene: 1 mg de rosiglitazona y 500 mg de metformina; 2 mg de rosiglitazona y 500 mg de metformina; 2 mg de rosiglitazona y 1.000 mg de metformina ó 4 mg de rosiglitazona y 1.000 mg de metformina.

Los demás componentes son: carboximetilalmidón sódico, hipromelosa (E464), celulosa microcristalina (E460), lactosa monohidrato, povidona (E1201), estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), macrogol, óxido de hierro amarillo o rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

**Avandamet 1 mg/500 mg** comprimidos, son de color amarillo, llevan marcados la inscripción “gsk” en una cara y “1/500” en la otra.

**Avandamet 2 mg/500 mg** comprimidos, son de color rosa pálido, llevan marcados la inscripción “gsk” en una cara y “2/500” en la otra.

Los comprimidos con estas dosis se presentan en envases blíster con 28, 56, 112, 3x112 ó 360 comprimidos recubiertos con película.

**Avandamet 2 mg/1.000 mg** comprimidos, son de color amarillo, marcados con la inscripción “gsk” en una cara y “2/1000” en la otra.

**Avandamet 4 mg/1.000 mg** comprimidos, son de color rosa, marcados con la inscripción “gsk” en una cara y “4/1000” en la otra.

Los comprimidos con estas dosis se presentan en envases blíster con 14, 28, 56, 2x56, 3x56 ó 180 comprimidos recubiertos con película.

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

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

**Responsable de la fabricación:** Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Medicamento con autorización anulada