

ALGOR[®] Rosiglitazona 4 mg

Control de la Diabetes

Comprimidos - Vía Oral

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Maleato de Rosiglitazona.....5,30 mg.
(equivalente a 4 mg. de Rosiglitazona)

ACCION TERAPEUTICA:

Antidiabético oral.

DESCRIPCION:

ALGOR[®]TM (maleato de rosiglitazona) es un agente antidiabético oral que actúa principalmente aumentando la sensibilidad a la insulina. ALGOR[®]TM se emplea en el manejo de diabetes mellitus tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) o diabetes de inicio en adultos. ALGOR[®]TM mejora el control glucémico al tiempo que reduce los niveles de insulina circulante. Estudios farmacológicos en animales indican que la rosiglitazona mejora la sensibilidad de la insulina en el músculo y el tejido adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática.

El maleato de rosiglitazona no está relacionado ni química ni funcionalmente con las sulfonilureas, las biguanidas o los inhibidores de alfa glucosidasa. Químicamente, el maleato de rosiglitazona es (Z)-2-butenodiato de (+/-) 5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona, (1:1), con un peso molecular de 473,52 (357,44 base libre).

La molécula tiene solo un centro quiral y está presente como un racemato. Debido a la rápida interconversión, los enantiómeros no pueden distinguirse funcionalmente entre sí. La fórmula molecular es C₁₈H₁₉N₃O₃S.C₄H₄O₄. El maleato de rosiglitazona es un polvo blanco a casi blanco con un punto de fusión de entre 122° a 123°C. Los valores de pKa del maleato de rosiglitazona son de 6,8 y 6,1. Es fácilmente soluble en etanol y en una solución buffer acuosa de pH 2,3; su solubilidad disminuye al aumentar el pH en el rango fisiológico.

INDICACIONES:

ALGOR[®]TM como monoterapia está indicado junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

ALGOR[®]TM está también indicado para administración concomitante con metformina cuando la dieta, el ejercicio y ALGOR[®]TM solos, o la dieta, el ejercicio y metformina solos no dan por resultado un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Para pacientes inadecuadamente controlados con dosis máximas de metformina, ALGOR[®]TM debe sumarse a la metformina en vez de sustituirla.

ALGOR[®]TM está también indicado para su administración con sulfonilureas, aunque debe tenerse en cuenta que los últimos estudios realizados han mostrado un muy alto riesgo de hacer descender dramáticamente los niveles de glucosa en sangre. El manejo de los pacientes siempre debe incluir el aspecto de un control dietético. La restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio son esenciales para un tratamiento adecuado del paciente diabético debido a que le ayudan a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Esto resulta importante, no solo en el tratamiento primario de la

diabetes tipo 2, sino también para conservar la eficacia del tratamiento con ALGOR[®]TM. Antes de iniciar el tratamiento con ALGOR[®]TM, deben investigarse las causas secundarias del deficiente control glucémico, por ejemplo, infecciones.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

* Mecanismo de acción:

La rosiglitazona, un miembro de la clase de antidiabéticos de las tiazolidinonas, ofrece un control glucémico mejorando la sensibilidad a la insulina. Es un agonista potente y altamente selectivo del receptor gama activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR). En humanos, los receptores PPAR se encuentran en los tejidos claves para la acción de la insulina, como son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores nucleares PPAR regulan la transcripción de los genes que responden a la insulina y que están involucrados en el control de producción, transporte y utilización de glucosa. Además, los genes que responden a PPAR también participan en la regulación del metabolismo de ácidos grasos.

La resistencia a la insulina es una particularidad común que caracteriza la patogénesis de la diabetes tipo 2. La actividad antidiabética de la rosiglitazona ha sido demostrada en pacientes de diabetes tipo 2, en donde la hiperglucemia y/o deficiencia en la tolerancia a la glucosa es una consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos. La rosiglitazona reduce las concentraciones de glucosa sanguínea y reduce la hiperinsulinemia en pacientes obesos, aparte de prevenir el desarrollo de diabetes manifiesta en dichos pacientes. En modelos animales, la actividad antidiabética de la rosiglitazona se mostró que estaba medida por un aumento en la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos muscular, adiposo y hepático. La expresión del transportador de glucosa GLUT-4, regulado por insulina, se incrementó en el tejido adiposo. La rosiglitazona no indujo hipoglucemia en modelos de animales de diabetes tipo 2 y/o deficiencia en la tolerancia a la glucosa.

* Farmacocinética y Metabolismo de la droga:

La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) de rosiglitazona es del 99%. El pico de concentración en plasma se observó 1 hora después de la dosificación. La administración de rosiglitazona con alimentos no dió por resultados cambios en el área bajo la curva (AUC) pero hubo una disminución en C_{máx} de aproximadamente 28% y un retardo en T_{máx} (1,75 hs). Es probable que estos cambios no sean clínicamente significativos, y por lo tanto, ALGOR[®]TM (maleato de rosiglitazona) puede administrarse con o sin alimentos.

* Distribución:

La media (CV%) del volumen oral de distribución (V_{ss}/F) de rosiglitazona es aproximadamente 17,6 (30%) litros, basado en el análisis farmacocinético de la población. La rosiglitazona está ligada en aproximadamente 99,8% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

* Metabolismo:

La rosiglitazona se metaboliza extensivamente, sin que se excrete en la orina la droga intacta. Las principales vías de metabolización son N-desmetilación e hidroxilación, seguidas por la conjugación con sulfato y ácido glucurónico.

Todos los metabolitos en circulación son considerablemente menos potentes que el compuesto original y, por lo tanto, no se espera que contribuyan a la actividad sensibilizante de la insulina que tiene la rosiglitazona.

Datos in vitro comprueban que la rosiglitazona es

predominantemente metabolizada por el citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C8, con CYP2C9 contribuyendo con una vía de metabolización menor.

***Excreción:**

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

***Farmacocinética en Pacientes con Diabetes tipo 2:**

Los análisis farmacocinéticos de la población de tres grandes ensayos clínicos, que incluyeron 642 hombres y 405 mujeres con diabetes tipo 2 (edades entre 35 y 80 años) demostraron que la acción de la rosiglitazona no se ve influenciada por la edad, raza, tabaquismo o alcoholismo. Tanto el clearance oral (Cl/F) como el volumen de distribución oral en el estado estable (Vss/F) de rosiglitazona mostraron incremento al aumentar el peso corporal.

En el intervalo de peso observado en estos análisis (50 a 150 kgs) el rango de los valores predcidos de Cl/F y Vss/F varió en <1,7 veces y <2,3 veces, respectivamente. Además, el Cl/F de rosiglitazona se vio influenciado tanto por el peso como por el sexo, siendo menor en pacientes del sexo femenino. (aproximadamente un 15%).

***Poblaciones especiales:**

Edad: Los resultados del análisis farmacocinético de la población (n=716<65 años; n=33165 años) mostraron que la edad no afecta significativamente la farmacocinética de la rosiglitazona.

Sexo: Los resultados del análisis farmacocinético de la población mostraron que la media del clearance oral de rosiglitazona en pacientes de sexo femenino (n=405) fue aproximadamente 6% menor en comparación con pacientes de sexo masculino del mismo peso corporal. (n=642)

Como monoterapia y combinada con metformina, ALGOR[®]TM mejoró el control glucémico tanto en hombre como en mujeres. En los estudios realizados en combinación con metformina, se demostró que no hubo diferencias de sexo en la respuesta glucémica.

En los estudios de monoterapia se obtuvieron mejores respuestas terapéuticas en mujeres; sin embargo, en pacientes más obesos, fueron menos evidentes las diferencias por sexo. Para un índice de masa corporal (BMI) determinado, las mujeres tienden a tener un mayor tejido graso que los hombres. Ya que el objetivo molecular de los PPAR se expresa en el tejido adiposo, esta característica de diferenciación puede explicar al menos parcialmente, la mejor respuesta de ALGOR[®]TM en pacientes de sexo femenino. Debido a que el tratamiento debe ser individualizado, no se requieren ajustes en la dosis según el sexo.

***Insuficiencia hepática:**

El clearance oral no ligado de rosiglitazona fue significativamente menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (clase Child-Pugh B/C) en comparación con sujetos sanos. Como resultado, la C_{max} no ligada y el AUC_{0-∞} aumentaron 2 y 3 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de rosiglitazona fue de aproximadamente 2 horas más en pacientes con enfermedad hepática, en comparación con sujetos sanos.

No se debe comenzar el tratamiento con ALGOR[®]TM (maleato de rosiglitazona) si los pacientes muestran síntomas de enfermedad hepática activa o aumento en los niveles de transaminasas séricas (ALT>2,5 por encima del límite normal).

*** Insuficiencia renal:**

No hay diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de la rosiglitazona en pacientes con insuficiencia renal leve a severa o en pacientes dependientes de hemodiálisis, en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, ALGOR[®]TM no requiere de ajuste de dosis para dichos pacientes. Debido a que la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, en estos pacientes está contraindicada la coadministración de metformina con ALGOR[®]TM.

*** Raza:**

Los resultados de un análisis farmacocinético de la población que incluían sujetos de raza caucásica, negra y de otros orígenes étnicos, indican que la raza no tiene influencia sobre la farmacocinética de rosiglitazona.

*** Uso pediátrico:**

No se ha establecido aún la seguridad y efectividad de ALGOR[®]TM en pacientes pediátricos.

*** Farmacodinamia y efectos clínicos:**

En estudios clínicos, el tratamiento con ALGOR[®]TM dio por resultado una mejora en el control glucémico, medido por la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), con una reducción concurrente en insulina y en péptido C. También se redujeron la insulina y la glucosa postprandial.

Esto resulta consistente con el mecanismo de acción de la rosiglitazona como un sensibilizador a la insulina. La mejora en el control glucémico fue duradera y mantuvo su efecto durante por lo menos 52 semanas. La dosis diaria máxima recomendada es de 8 mg. Los estudios con dosis variables sugirieron que no se muestran mejores resultados con una dosis diaria total de 12 mg.

La adición de ALGOR[®]TM a metformina o sulfonilureas dio por resultado reducciones significativas en la hiperglucemia en comparación con cualquiera de estos agentes solos, aunque ha sido demostrada la mayor seguridad de la asociación de rosiglitazona con metformina con respecto a la asociación con sulfonilureas, ya que en varios casos, la asociación con estas últimas ocasionaron un descenso muy brusco de los niveles de glucemia.

La reducción en la hiperglucemia se asoció a aumentos de peso. En ensayos clínicos de 26 semanas, la media de ganancia de peso fue de 1,2 kg. (4 mg/día) cuando se administró como monoterapia, y 2,3 kg. (8 mg/día) cuando se lo hizo asociada con metformina. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente 1 kg. tanto para placebo como para metformina sola en estos estudios. Los pacientes con anomalías en los lípidos no fueron excluidos de los ensayos clínicos con ALGOR[®]TM. En todos los ensayos controlados de 26 semanas, a través del intervalo de dosis recomendada, ALGOR[®]TM como monoterapia estuvo asociado a aumentos en el colesterol total, LDL y HDL, y a disminuciones de los ácidos grasos libres. Los aumentos de LDL se presentaron durante el primero o segundo mes de terapia con ALGOR[®]TM y permanecieron elevados por encima del nivel basal durante todos los ensayos. En contraste, los HDL continuaron aumentando durante todo el tiempo. Como resultado, la proporción LDL/HDL tuvo un pico después de dos meses de terapia, y luego pareció disminuir con el tiempo. Al cabo de 26 semanas, la media de la relación en LDL/HDL fue de 3,2; 3,2 y 3,0 respectivamente, para 4 mg de ALGOR[®]TM 2 veces al día.

Los cambios en los triglicéridos fueron variables. Debido a

que la rosiglitazona no estimula la secreción de insulina, no se espera que ocurra hipoglucemia cuando es administrada como monoterapia o en combinación con metformina, lo que sí puede llegar a ocurrir en asociación a sulfonilureas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

El manejo de la terapia antidiabética siempre debe ser individualizada.

* Monoterapia:

La dosis normal inicial de ALGOR[®]TM es de 4 mg/día, administrada ya sea como una sola dosis diaria, o en dosis divididas dos veces al día. En algunos casos se puede llegar con ciertos pacientes a la administración de 8 mg. dada en una sola dosis diaria, o en dos tomas al día. En ensayos clínicos, el régimen de 4 mg. dos veces al día dio como resultado una mayor reducción en la FPG y HbA_{1c}.

* Terapia combinada con Metformina:

La dosis normal inicial de ALGOR[®]TM en combinación con Bentic (metformina) es de 4 mg. en una sola dosis diaria, o en dosis divididas dos veces al día, en una sola a la mañana, o en dos dosis mañana y noche.

* Terapia combinada con sulfonilureas:

Si bien se utilizan asociadas, se han reportado muchos casos de hipoglucemia asociada más bien como efecto colateral de la sulfonilurea empleada.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes de avanzada edad, así como tampoco cuando se emplea ALGOR[®]TM en monoterapia en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la metformina está contraindicada en estos pacientes, la asociación también está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

No debe administrarse ALGOR[®]TM si los pacientes muestran evidencia clínica de enfermedad hepática activa o un aumento en los niveles de transaminasas séricas.

No existen datos de uso de ALGOR[®]TM en pacientes menores a 18 años, por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES:

ALGOR[®]TM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este producto o a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

ALGOR[®]TM es solo activo ante presencia de insulina debido a su mecanismo de acción. Por lo tanto, la rosiglitazona no debe ser utilizada en pacientes con diabetes tipo 1, o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes tratados en asociación con otros antidiabéticos pueden producir hipoglucemia, lo que puede requerir una disminución de la dosis del agente concomitante.

* Ovulación: ALGOR[®]TM al igual que otras tiazolidinadonas, puede ocasionar el reinicio de la ovulación en pacientes mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina. Como consecuencia a su mejor sensibilidad a la insulina, estas pacientes pueden estar en riesgo de embarazo si no utilizan un método anticonceptivo adecuado. Si se presenta disfunción menstrual inesperada, debe evaluarse seriamente los beneficios de continuar el tratamiento con rosiglitazona.

* Edema: ALGOR[®]TM debe ser utilizado con precaución en pacientes con edema. En un estudio clínico realizado a sujetos sanos que recibieron 8 mg. diarios durante 8 semanas, se observó un aumento del volumen plasmático medio (1,8ml/kg).

En los estudios realizados a pacientes con diabetes mellitus se observó edema entre leve y moderado. Debido a que las tiazolidinadonas pueden causar retención de líquidos, la cual puede empeorar la insuficiencia cardíaca congestiva (especialmente aquellos con insulina) deben ser monitoreados en búsqueda de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca: En estudios preclínicos, la rosiglitazona provoca la expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardíaca inducida por precarga.

Pacientes con antecedentes hepáticos: Se recomienda el control clínico y de los valores de las enzimas hepáticas (ALT). Si las mismas estuvieran aumentadas en más de 2,5 veces sobre el límite superior normal, se sugiere controlar estos valores y no comenzar el tratamiento con ALGOR[®]TM.

Si algún paciente muestra trastornos tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, y/o orina oscura sin razón aparente, se sugiere controlar los niveles de enzimas hepáticas. Si se observara ictericia, se debe suspender el tratamiento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

* Drogas metabolizadas por el Citocromo P⁴⁵⁰: Los estudios del metabolismo de la droga han mostrado que la rosiglitazona no inhibe ninguna de las enzimas P⁴⁵⁰ importantes a concentraciones clínicamente relevantes. Los datos in vitro muestran que su metabolización ocurre mayormente mediante el CYP2C8 y en menor grado en el 2C9.

ALGOR[®]TM (4 mg. por día) ha mostrado no tener efectos importantes sobre la farmacodinamia de la nifedipina ni la de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona) que son metabolizados por el CYP3A4.

* Glibenclamida: ALGOR[®]TM (2 mg dos veces por día) tomado concomitantemente con esta sulfonilurea (entre 3,75 y 10 mg/día) durante 7 días no alteró la media de las concentraciones de glucosa plasmática en estado estable durante 24 hs, en pacientes diabéticos estabilizados en tratamiento.

* Metformina: ALGOR[®]TM (2 mg. dos veces por día) y metformina (500 mg. dos veces por día) en voluntarios sanos, no alteró la media de concentraciones de glucosa plasmática en el estado estable ni de metformina ni de rosiglitazona.

* Acarbose: La coadministración de acarbose (100 mg tres veces por día) durante 7 días en pacientes sanos, no tuvo efectos clínicamente relevantes.

* Digoxina: La dosis oral sostenida de ALGOR[®]TM (8 mg una vez por día) durante 14 días no alteró la farmacocinética de la digoxina administrada en niveles de 0,375 mg una vez por día.

* Warfarina: Tampoco la dosificación sostenida de ALGOR[®]TM no afectó el estado estable de los enantiómeros de la warfarina.

* Etanol: Una sola administración moderada de alcohol no aumentó el riesgo de hipoglucemia aguda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con ALGOR[®]TM (maleato de rosiglitazona).

* Ranitidina: El pretratamiento de con ranitidina (150 mg. dos veces por día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis simples orales o intravenosas de rosiglitazona en pacientes sanos. Estos resultados nos demuestran que la absorción de rosiglitazona no se ve alterada en condiciones

acompañadas por aumento de pH gastrointestinal.

En los diferentes estudios, ALGOR[®]TM (maleato de rosiglitazona) no se mostró carcinogénica, mutagénica ni productora de alteraciones en la fertilidad. A pesar de esto, es necesario decir que no hay trabajos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto se sugiere no administrar ALGOR[®]TM durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial al feto. A pesar de esto, los expertos recomiendan que en estos casos es mejor mantener los niveles de glucosa lo más cercanos a niveles normales, se utilice insulina durante el embarazo.

* Embarazo: Se sugiere no administrar durante el embarazo. Por esto, los expertos recomiendan que en estos casos, para mantener los niveles de glucosa lo más cercanos a niveles normales, es mejor utilizar insulina durante el embarazo.

* Mujeres en período de lactancia: no debe administrarse a mujeres en período de lactancia.

* Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas: ALGOR[®]TM no produce somnolencia o sedación y no está asociada con hipoglucemia. No debería disminuir la habilidad para maniobrar maquinarias.

Sobredosis: En caso de ingesta accidental o sobredosis recurrir al Centro Nacional de Emergencia Médica Prof. Luis María Argaña. Dirección: Avda. Gral. Santos y Manuel Domínguez. TEL. 204-800.

CONSERVACION:

Conservar a una temperatura entre 15° C y 30° C
Mantener fuera del alcance de los niños

CONDICION DE VENTA: BAJO RECETA

Autorizado por el M.S.P. y B.S.
Reg. Sant. N°: 10022/1102-01

PRESENTACION:

Caja x 30 comprimidos.



Chambéry Pharma

Elaborado por Corpexim S.A. p/ su División Chambéry Pharma.
Avda. Molas López 1991 c/ Sacramento. Tel: (595 21) 297 208. Asunción- Paraguay.
D.T. Farm. Hugo Saldivar G. Reg. N°: 2828. Industria Paraguaya