

Rosiglitazona

E. Cárdenas, M. J. Muñoz, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM II) es una enfermedad insidiosa y frecuente. Se calcula que 2 millones de personas la padecen en España, y lo que es más grave, la mitad no está diagnosticada. Origina complicaciones severas, micro y macrovasculares de costosas repercusiones tanto para el individuo como para la sociedad, y es una de las causas más frecuentes de mortalidad.

Se han sugerido diversos factores etiológicos desencadenantes de la DM II (ambientales, genéticos, etc.), pero el mecanismo definitivo no ha sido aclarado aún. Al margen de la causa, se originan dos problemas metabólicos graves, que determinarán la fisiopatología de la enfermedad:

1. Resistencia a la insulina de los tejidos diana (pivote de la enfermedad).
2. Función alterada de la célula β pancreática, lo que finalmente originará hiperglucemia.

Varios estudios, entre ellos últimamente el "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) (1), han demostrado que un control estricto de la glucemia se asocia a una disminución importante de las complicaciones microvasculares, de forma independiente al tratamiento empleado. De esta manera, se puede retrasar la progresión de la enfermedad y prevenir el desarrollo de complicaciones como neuropatía, nefropatía, enfermedad cerebrovascular, etc.

Por ello, éste debe de ser el punto de partida básico en el desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos.

2. Estructura química

Rosiglitazona es una tiazolidinediona, una clase relativamente nueva de antidiabéticos orales (2). Su estructura química es: (\pm)-5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]-fenil]]metil]-2,4-tiazolidinediona, (Z)-2-

butenedioato (1:1), con un peso molecular de 473,52 (Figura 1) (3). La molécula posee un centro quiral y se encuentra en forma racémica. Debido a la rápida interconversión de sus enantiómeros, estos son funcionalmente indistinguibles.

3. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de rosiglitazona y los otros miembros de su clase aún no está totalmente aclarado. Los datos obtenidos sugieren que al mejorar la sensibilidad a la insulina, se logra controlar la glucemia. Estos efectos los produce mediando la actividad de fosforilación y kinasa del receptor de insulina así como del metabolismo hepático de la glucosa (4).

Rosiglitazona es un agonista muy potente y selectivo de los receptores nucleares PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), los que regulan la expresión de múltiples genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y la glucosa (5). Estos receptores son activados por ligandos que se expresan en los tejidos diana de la insulina como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La unión de rosiglitazona a los receptores PPAR γ activa selectivamente la transcripción génica en las células diana y esto altera la expresión de múltiples genes (lipoprotein lipasa, TNF α , etc), todos ellos con un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos o lípidos (6, 7). El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales, objetivándose el aumento de masa de los islotes pancreáticos, el contenido de insulina y evitando la hiperglicemia.

En resumen, el control de la glucemia (8) se produce por:

1. Incremento del número de adipocitos metabólicamente activos y sensibles a la insulina.

2. Aumento en la captación de glucosa por el tejido adiposo.
3. Mayor captación de glucosa por el músculo esquelético.
4. Menor disponibilidad de ácidos grasos libres.
5. Disminución de la salida hepática de glucosa.
6. Mejora de la función de la célula β pancreática.

4. Farmacocinética

Rosiglitazona posee una biodisponibilidad de casi 99% tras una dosis única oral de 4 u 8 mg. La ingesta de alimentos no modifica de manera importante su absorción, como tampoco los cambios en el pH gástrico (9). La concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza una hora después de su administración y es 152 $\mu\text{g/L}$, siendo proporcional a la dosis administrada. El área bajo la curva (AUC) varía entre 358 a 2971 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ para un rango de dosis entre 1 y 8 mg (10, 11).

La unión a proteínas plasmáticas de rosiglitazona es de alrededor del 99%, principalmente a la albúmina. El transporte plasmático no se modifica en relación con la dosis, función renal o la edad. La unión a proteínas de su principal metabolito (sulfato para hidroxilo) es superior al 99%. El volumen de distribución (Vd) es de 14 litros, el aclaramiento plasmático es de 3 l/h y su semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 3-4 horas, independientemente de la dosis administrada (10, 11).

Rosiglitazona se metaboliza principalmente en el hígado. Los metabolitos que se producen son mucho menos activos que el compuesto original, por ello se piensa que no contribuyen a la acción terapéutica. Las principales vías de metabolismo son la N-desmetila-

ción e hidroxilación, seguidas de conjugación con sulfato y ácido glucorónico. Rosiglitazona es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C8, dado que hay pocos sustratos o inhibidores de esta isoenzima, se piensa que no deben existir interacciones importantes con otros fármacos. El CYP 2C9 es una vía metabólica de menor importancia (10-12).

El 64% de la dosis administrada de rosiglitazona se elimina durante las siguientes 24 horas, de manera principal a través de la orina, mientras que en la eliminación fecal se encuentra alrededor del 25% del fármaco. No existe circulación enterohepática, ni se ha encontrado acumulación de sus metabolitos en el hígado (10-12).

En la Tabla I se muestran los principales parámetros farmacocinéticos de rosiglitazona.

5. Experiencia clínica

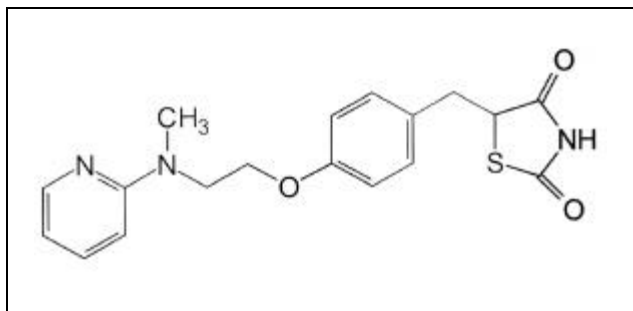
Rosiglitazona ha sido evaluado de forma amplia en varios ensayos clínicos, doble ciego controlados con placebo de pacientes con DM II. En la fase previa a los estudios, los pacientes fueron controlados con dieta u otros antidiabéticos orales. Un periodo de lavado de 3-8 semanas precedió al inicio del tratamiento con rosiglitazona. La media de la glucosa basal en ayunas y de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) fueron $> 10,2 \text{ mmol/L}$ y $> 8\%$ respectivamente.

5.1. Tratamiento combinado con una sulfonilurea

Se realizó un estudio controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego para evaluar eficacia, seguridad y tolerancia de rosiglitazona en combinación con una sulfonilurea (SU). La primera fase del estudio constaba de 2 meses de tratamiento con una SU (glibenclámda, glicazida o glipizida), seguida de un periodo de 26 semanas de tratamiento combinado con rosiglitazona con dosis de 1 y 2 mg cada 12 horas.

En pacientes con mal control de glucemia en monoterapia con una SU, la adición de rosiglitazona 4 mg al día disminuyó significativamente ($p < 0,0001$) la HbA_{1c} media en un 1,03% más que el grupo control (placebo más SU) (13, 14). De la misma manera mejoró la resistencia a la insulina (-17%, $p < 0,0001$), la función de las células β (+72%, $p < 0,0001$) y se produjo una reducción de los ácidos grasos libres (-4,0 mg/dl , $p < 0,0001$), efectos que no ocurrieron en el grupo placebo (13, 14).

Figura 1



Estructura química de rosiglitazona

NUEVOS MEDICAMENTOS

Tabla I

Parámetros farmacocinéticos de rosiglitazona tras dosis única oral				
Parámetro	1 mg (Ayunas)	2 mg (Ayunas)	8 mg (Ayunas)	8 mg (P. I.)
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	358 (112)	733 (184)	2971 (730)	2890 (795)
C _{max} (ng/ml)	76 (13)	156 (42)	598 (117)	432 (92)
t _{1/2} (h)	3,16 (0,72)	3,15 (0,39)	3,37 (0,63)	3,59 (0,70)
Cl/F (L/h)	3,03 (0,87)	2,89 (0,71)	2,85 (0,69)	2,97 (0,81)

Media y (DE).
AUC_{0-∞}: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada al infinito.
C_{max}: Concentración plasmática máxima.
t_{1/2}: Semivida de eliminación.
Cl/F: Aclaramiento plasmático o sistémico.
P. I.: Post ingesta.

5.2. Comparación con una sulfonilurea

Rosiglitazona se comparó con glibenclamida en un estudio doble ciego, controlado activamente y retirando el tratamiento antidiabético previo (periodo de lavado de 6 semanas). Un grupo recibió como tratamiento rosiglitazona en dosis de 2 ó 4 mg al día y el grupo control fue tratado con glibenclamida 2,5-15 mg al día (titulada a lo largo de 3 meses), durante 52 semanas.

En comparación con glibenclamida, rosiglitazona disminuyó significativamente ($p < 0,0001$) las concentraciones de insulina, proinsulina y de la fracción 32-33 de la proinsulina. De esto se deduce una mejora en la función de las células β pancreáticas (15).

5.3. Búsqueda de dosis frente a glibenclamida

Se diseñó un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de rosiglitazona al administrarlo a pacientes con DM II, inadecuadamente controlados con dosis máximas de glibenclamida (20 mg al día). Durante las primeras 4 semanas, los pacientes recibieron solamente glibenclamida, después de lo cual al tratamiento se agregó placebo o rosiglitazona 4 mg al día. Se

observó mejora en el control de la glucemia al agregar rosiglitazona al tratamiento con glibenclamida (16).

5.4. Seguridad cardiovascular frente a glibenclamida

Es un estudio comparativo con glibenclamida, multicéntrico, abierto y de dos años de duración en el que se intenta evaluar el efecto de rosiglitazona sobre la función cardiovascular en pacientes con DM II. Este estudio está aún en curso, pero los datos preliminares de las primeras 52 semanas muestran una disminución de la presión arterial sistólica (-3,5 mm Hg), presión arterial diastólica (-2,7 mm Hg) y presión arterial media (-2,8 mm Hg) en el grupo tratado con rosiglitazona (17, 18).

5.5. Tratamiento combinado con metformina

Se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico y doble ciego de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de rosiglitazona administrada una vez al día a pacientes con DM II, controlados con dosis de mantenimiento de metformina de 2,5 mg al día. Durante

las primeras 7 semanas se realizó la titulación y/o mantenimiento de la dosis de metformina, las siguientes 26 semanas se agregó al tratamiento rosiglitazona en dosis de 4 u 8 mg al día o placebo.

Se observó que en los pacientes con control de glucemia inadecuado con metformina en monoterapia, al agregarles rosiglitazona 4 u 8 mg, se logró una mejora significativa ($p < 0,0001$) de la HbA_{1c} media en un 1 y 1,2% respectivamente al compararlos con placebo. Situación similar ocurrió con las cifras de ácidos grasos libres ($p < 0,0003$), perfil lipídico ($p < 0,0001$) y la función de las células β ($p = 0,047$) (19).

Por último, en un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en pacientes inadecuadamente controlados con metformina en monoterapia, la adición de rosiglitazona mejoró el control glucémico (20).

5.6. Monoterapia

Más de 3000 pacientes se incluyeron en ocho estudios activos, controlados con placebo, con una duración de entre 8 y 52 semanas. Los estudios dependientes de la dosis compararon el efecto de rosiglitazona, en las dosis de 0,1-12 mg al día con placebo (21). Las dosis diarias comprendidas entre 2 y 12 mg redujeron las cifras de glucosa en ayunas, las dosis iguales o mayores de 4 mg redujeron de igual manera la cantidad de insulina circulante y ácidos grasos libres (10, 21).

Por último, en un estudio de titulación de dosis de 8 semanas de duración con 303 pacientes, se encontró que las dosis comprendidas entre 4-12 mg por día (dividida en dos tomas) disminuían de forma significativa ($p < 0,0001$) la glucemia en ayunas y que la dosis máxima recomendada debe ser de 8 mg al día (22).

6. Efectos adversos

Aproximadamente 4600 pacientes con DM II fueron tratados con rosiglitazona en los diversos ensayos clínicos desarrollados, bien como monoterapia o en combinación con una SU o metformina. Alrededor de 3300 recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 2000 durante un año o más. De ellos, menos del 5% presentaron los efectos adversos (21) que aparecen en la Tabla II.

Un pequeño número de pacientes tratados con rosiglitazona presentó edema y anemia. Generalmente los efectos adversos fueron leves o moderados y

no se requirió la suspensión del tratamiento (21, 23).

En los estudios doble ciego, la anemia estuvo presente en el 1,9% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, en el 0,6 de los que recibieron SU, en el 2,2% del grupo tratado con metformina y en el 0,7% del grupo placebo. Los casos de anemia (7,1%), fueron más frecuentes al utilizar la combinación de rosiglitazona y metformina. Cifras bajas de hemoglobina previas al tratamiento pueden haber contribuido a este efecto, de la misma forma que el aumento del volumen plasmático (21, 23).

El edema se presentó en el 4,8% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, el 1,0 de los que recibieron SU, el 2,2% del grupo tratado con metformina y el 1,3% del grupo placebo. Hubo una mayor incidencia durante el tratamiento combinado de rosiglitazona e insulina. En los estudios de fase IV, rosiglitazona se relacionó con la expansión del volumen vascular, efecto de clase de los agonistas $PPAR\gamma$, lo que puede originar la aparición o exacerbación de signos de insuficiencia cardíaca congestiva y eventos relacionados como edema pulmonar o derrame pleural (21, 23).

Después de los ensayos clínicos, habiendo tratado a casi 5000 pacientes, no se encontró evidencia de hepatotoxicidad inducida por rosiglitazona. Se presentaron elevaciones transitorias y reversibles de enzimas hepáticas, similares a las originadas por placebo (21-24). La hepatotoxicidad observada con troglitazona, el primer miembro de la clase de los agonistas $PPAR\gamma$, se cree que es debido a la producción de un metabolito tóxico de tipo quinona y no es un efecto de clase (25). En la actualidad troglitazona ha sido retirada del mercado en los Estados Unidos por indicación de la FDA.

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, de características similares a los originados con el uso de metformina. Estos no se incrementan al asociar rosiglitazona al tratamiento antidiabético (21).

Se han descrito cambios en la concentración de los lípidos séricos después del uso de rosiglitazona (14, 19, 26). En la Tabla III se encuentra un resumen de ello.

Rosiglitazona no incrementó la frecuencia de episodios de hipoglucemia. Es más, no los exacerba a pesar de utilizarla en combinación con SU o metformina (21).

Por último, se ha relacionado a los agonistas $PPAR\gamma$ con un moderado aumento de peso. Este se

NUEVOS MEDICAMENTOS

debe a la expansión del volumen plasmático y a un incremento del tejido adiposo, la gran mayoría en el tejido celular subcutáneo no así en la adiposidad visceral y la grasa intrahepática (27).

7. Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* sugieren que rosiglitazona, a concentraciones clínicamente importantes, no afecta a las principales enzimas del citocromo P450. Los datos obtenidos indican que se metaboliza, de forma predominante, por CYP2C8 y en una menor cantidad por CYP2C9, a diferencia de otros miembros de la misma clase farmacológica como troglitazona y pioglitazona cuyo metabolismo se realiza mediante CYP3A4 (24, 25). Debido a que existen pocos sustratos o inhibidores del CYP2C8, rosiglitazona presenta una escasa capacidad de tener interacciones con otros fármacos (10-12).

No se han demostrado efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de nifedipino o de los anticonceptivos orales, los cuales son metabolizados principalmente por CYP3A4 (28-30), digoxina (31) o ranitidina (32).

Tampoco se han comunicado alteraciones farmacocinéticas ni del estado de equilibrio estacionario durante el tratamiento concomitante de rosiglitazona con gliburida o metformina (2, 10-12,33).

8. Indicaciones

Rosiglitazona está indicada en el tratamiento de la DM II en monoterapia o en combinación oral con metformina (pacientes obesos) o SU (intolerancia o contraindicación a metformina), y en pacientes con

Tabla II

Efectos adversos más comunes relacionados con el uso de rosiglitazona en los ensayos clínicos doble ciego

Efecto adverso	Rosiglitazona (%)	Placebo (%)
Infección respiratoria	9,9	8,7
Malestar general	7,6	4,3
Cefalea	5,9	5,0
Dolor lumbar	4,0	3,8
Hiperglicemia	3,9	5,7
Fatiga	3,6	5,0
Sinusitis	3,2	4,5
Diarrea	2,3	3,3
Hipoglicemia	0,6	0,2

Tabla III

Cambios de los parámetros lipídicos con el uso de rosiglitazona a los 6 meses de tratamiento

Parámetro	SU+rosiglitazona 4mg/día	ME+rosiglitazona 4mg/día	ME+rosiglitazona 8mg/día
HDL mg/dl % de cambio	46,3 (11,6)+9,1%	51 (13,1)+11,9%	52,5 (16,2)+13,3
CT:HDL % de cambio	4,8-7,7%	4,7+2,1%	4,7+2,1%
LDL mg/dl % de cambio	146,7 (38,6)+5,6%	133,2 (33,2)+15,4%	133,2 (40,2)+18,5%
Triglicéridos mg/dl % de cambio	194,7 (168,1)+10,0%	231,9 (138,9)+3,1%	227,4 (165,5)+0,3%

Media y (DE).

SU: Sulfonilurea.

ME: Metformina.

CT: Colesterol total

mal control de la glucemia a pesar de haber llegado a la dosis máxima tolerada. El tratamiento debe de ser individualizado y se debe iniciar con 4 mg una vez al día. La dosis máxima no debe de exceder de 8 mg al día, bien sea como dosis única o dividida en dos tomas. Todavía no se han demostrado los beneficios a largo plazo del tratamiento con rosiglitazona.

8.1. Monoterapia

La dosis usual de inicio de rosiglitazona es 4 mg, como dosis única o dividida en dos tomas. En los ensayos clínicos la dosis con mayor disminución de glucosa basal y HbA_{1c} fue la de 4 mg dos veces al día, esta es la dosis máxima recomendada.

8.2. Combinación con SU

Cuando rosiglitazona se utiliza en combinación con una SU, la dosis recomendada es de 4 mg al día administrada bien como dosis única o dividida en dos tomas. Si los pacientes presentan hipoglucemia, la dosis de SU debe de ser disminuida.

8.3. Combinación con metformina

Para iniciar el tratamiento combinado con metformina, se debe de utilizar una dosis de 4 mg de rosiglitazona como dosis única o dividida en dos dosis. Esta dosis se puede incrementar a 8 mg al día si es necesario. Es poco probable que la dosis de metformina requiera ser modificada, ya que la aparición de hipoglucemia es rara.

9. Contraindicaciones y precauciones

Rosiglitazona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes de los comprimidos. De la misma

manera, no debe de administrarse a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca (estadios I-IV NYHA), alteración de la función hepática o en tratamiento combinado con insulina.

Se recomienda monitorizar la función hepática antes de iniciar del tratamiento con rosiglitazona y cada 2 meses durante el primer año. Después de ello, se recomienda una monitorización periódica. El tratamiento no debe iniciarse en pacientes que tengan las enzimas hepáticas 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad, o con algún signo clínico de insuficiencia hepática.

Rosiglitazona no debe de administrarse a pacientes menores de 18 años, ni durante el embarazo o lactancia ya que no existen datos suficientes sobre la seguridad en estas circunstancias. En animales de experimentación se ha presentado toxicidad reproductiva.

No se debe utilizar rosiglitazona en caso de insuficiencia renal grave.

No es necesario ajustar la dosis de rosiglitazona en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En los ensayos clínicos, la administración de rosiglitazona produjo aumento de peso. Por ello, debe de haber un control periódico del mismo.

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de hemoglobina. Este es un dato especialmente importante para los pacientes con cifras bajas o límite antes del inicio de la medicación.

10. Presentación

Rosiglitazona se presenta con el nombre comercial de Avandia (GSK), en envases blíster opacos en comprimidos con dos dosis diferentes: 4 mg (de color naranja) y 8 mg (de color granate), que llevan la inscripción SB en una cara y 4 u 8 en la otra.

NUEVOS MEDICAMENTOS

BIBLIOGRAFÍA

1. UKPDS 49. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 281(21): 2005-12.
2. Whitcomb RW, Saltiel AR. Thiazolidinediones. *Expert Opin Invest Drug* 1995; 4(12): 1299-309.
3. AVANDIA™, Prescribing information [package insert]. Philadelphia, PA; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Feb 2001.
4. Grossman SL, Lessem J. Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones. *Expert Opin Invest Drug* 1997; 6(8): 1025-40.
5. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator γ (PPAR γ). *J Biol Chem* 1995; 270(22): 12953-56.
6. Auwerx J. PPAR γ the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-49.
7. Gustafsson JA. Nuclear receptors involved in lipid metabolism: PPAR γ , ER β , OR-1 and RLD-1. In: *Insulin resistance and cardiovascular disease* (O'Rahilly S, ed). BioScientifica 1999; pp 9-18.
8. Spiegelman BM. PPAR γ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47(4): 507-14.
9. Freed MI, Allen A, Jorkasky DK, et al. The systemic exposure to rosiglitazone is unaltered by food. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 53-56.
10. Balfour JAB, Polsker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57(6): 921-30.
11. Cox PJ, Ryan DA, Hollis FJ, et al. Absorption, disposition and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer in humans. *Drug Metab Dispos* 2000; 28 (7): 772-80.
12. Baldwin SJ, Clarke SE, Chenery RJ. Characterization of cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 424-432.
13. Matthews DR, Bakst A, Weston WM, et al. Rosiglitazone decreases insulin resistance and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (Suppl 1): A228, Abs 858.
14. Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, et al. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17: 40-47.
15. Jones NP, Charbonnel B, Lönnqvist F, et al. Rosiglitazone reduce plasma insulin and its precursors while decreasing glycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (Suppl 1): A229, Abs 859.
16. Samraj GPN, Kuritzky L, Quillen DM. Improving management of type 2 diabetes mellitus: 5. Thiazolidinediones. *Hospital Practice* 2000; 35(1): 123-132.
17. Bakris GL, Dole JF, Porter LE, et al. Rosiglitazone improves blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl 1): A96, Abs 388P.
18. Beebe K, Patel, J. Rosiglitazone is effective and well tolerated in patients ≥ 65 years with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 1): A111, Abs 0479.
19. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
20. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report Avandia. Disponible en: <http://www.eudra.org/emea.html>.
21. Kreider M, Miller E, Patel J. Rosiglitazone is safe and well tolerated as monotherapy or combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Poster accepted for American Diabetes Association Meeting; 1999 Jun 19-22, San Diego.
22. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and postprandial glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-84.
23. Grunberger G, Weston WM, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone one or twice daily improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Poster accepted for American Diabetes Association Meeting; 1999 Jun 19-22, San Diego.
24. Salzman A, Patel J. Rosiglitazone therapy is not associated with hepatotoxicity. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 1): A95, Abs 0408.
25. Yamazaki H, Shibata A, Suzuki M, et al. Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450

NUEVOS MEDICAMENTOS

3A4 in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999; 27 (11): 1260-66.

26. Jones NP, Mather RA, Sautter M. Rosiglitazone treatment does not impair the triglyceride-lowering activity of fibrates in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl 1): Abs 1507-PO.

27. Carey DG, Galloway G, Dodrell D, et al. Rosiglitazone reduces hepatic fat and increases subcutaneous but not intrabdominal fat depots. *Diabetologia* 2000; 43 (Suppl 1) A68, Abs 271.

28. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39; 1-17.

29. Inglis AML, Miller AK, Thompson Culkin K, et al. Rosiglitazone a PPAR γ , does not alter the pharmacokinetics of oral contraceptives. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 1): A103, Abs 0443.

30. Harris RZ. Rosiglitazone has no clinically effect on nifedipine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1999; 39 (11): 1189-94.

31. DiCicco RA, Allen A, Jorkasky DK, et al. Chronic administration of rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of digoxin. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl): A353, Abs 1364.

32. Freed MI, Miller A, Jorkasky DK, et al. Rosiglitazone pharmacokinetics are not affected by coadministration of ranitidine. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl): A353, Abs 1365.

33. DiCicco RA. No evidence of pharmacokinetics drug interaction between rosiglitazone and metformin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 1-75.

Neurofarmacología fundamental y clínica

Fecha: octubre de 2001 a junio de 2002

Destinatarios: Licenciados y Doctores en Farmacia y Medicina y Cirugía.

Especialistas en Neurología, Neurocirugía, Neurofisiología y Psiquiatría.

Para más información: Profes. J. del Río, R. Luquin.

Dptos. de Farmacología y Neurología y Neurocirugía. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina.

Universidad de Navarra. 31080 Pamplona.

Teléfono: 948 25 54 00

Fax: 948 42 56 49

E-mail: rluquin@unav.es

Neurogenética y biología molecular

Fecha: octubre de 2001 a junio de 2002

Destinatarios: Licenciados y Doctores en Ciencias, Farmacia y Medicina y Cirugía.

Especialistas en Neurología, Neurocirugía, Neurofisiología y Psiquiatría.

Para más información: Profes. T. Gómez-Isla y A. Patiño

Dptos. de Neurología y Neurocirugía y Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina

Universidad de Navarra. 31080 Pamplona.

Teléfono: 948 42 56 00

Fax: 948 42 56 49

E-mail: apatigar@unav.es