

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 4 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid.

Hjælpestoffer:

Indeholder lactose (hver tablet indeholder ca. 104 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Lyserøde, rundede trekantede filmovertrukne tabletter mærket "gsk" på den ene side og "4/4" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AVAGLIM er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved optimal dosis af sulfonfylurinstof som monoterapi, og hvor metformin er uegnet på grund af kontraindikation eller intolerance.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med AVAGLIM bør være individuelt tilpasset den enkelte patient. Før behandling startes med AVAGLIM skal en klinisk evaluering af patientens risiko for at udvikle hypoglykæmi foretages (se afsnit 4.4).

AVAGLIM bør tages en gang daglig lige før et måltid (som regel før det første hovedmåltid på dagen). Glemmes en dosis må den næste dosis ikke gøres.

For patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrollerede på glimepirid monoterapi (som regel 4 mg). Samtidig administration bør overvejes før der skiftes til AVAGLIM. Hvor det vurderes klinisk passende, kan et direkte skift fra glimepirid monoterapi til AVAGLIM overvejes. Startdosis er 4 mg rosiglitazon plus 4 mg glimepirid dagligt (givet som en AVAGLIM tablet 4 mg/4 mg).

For patienter som ikke kan opnå glykæmisk kontrol på mindst halvdelen af maksimal dosis af anden sulfonfylurinstof monoterapi (undtagen chlorpropamid, se afsnit 4.4). Rosiglitazon bør administreres samtidigt med den dosis sulfonfylurinstof, der allerede tages. Når glykæmisk kontrol er opnået på disse doser, kan eventuel AVAGLIM-behandling påbegyndes med en startdosis på 4 mg rosiglitazon/ 4 mg glimepirid dagligt.

AVAGLIM kan bruges i stedet for samtidig administration af sulfonfylurinstof og rosiglitazon som kombinationsbehandling, forudsat at patienten får mindst halvdelen af maksimal dosis af sulfonfylurinstof.

Dosis af rosiglitazon-komponenten kan om nødvendigt øges efter 8 uger. Maksimal anbefalet daglig dosis er 8 mg rosiglitazon/4 mg glimepirid (givet som en AVAGLIM 8 mg/4 mg tablet). En øgning af

rosiglitazon til 8 mg/dag bør foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende klinisk evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).

Opstår der symptomer på hypoglykæmi bør patienten vende tilbage til samtidig behandling af enkeltstofferne og justere glimepirid dosis om nødvendigt.

Ældre

Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre bør start og vedligeholdelse af behandling med AVAGLIM hos ældre patienter holdes under tæt lægeligt opsyn, da risikoen for hypoglykæmi er øget (se afsnit 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Mild eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 80 ml/min):

- Patienter, der starter behandling med AVAGLIM, som hidtil har fået andet sulfonylurinstof end glimepirid, kan have forøget risiko for hypoglykæmi (se afsnit 4.4). Korrekt monitorering er tilrådet.

AVAGLIM er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se afsnit 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion

AVAGLIM er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

Børn og unge

AVAGLIM bør ikke anvendes til personer under 18 år, da der ikke er tilgængelige data om sikkerhed og effekt for denne aldersgruppe.

4.3 Kontraindikationer

AVAGLIM er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon, glimepirid, andre sulfonylurinstoffer eller sulfonamider eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller en anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA klasse I til IV)
- Akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- nedsat leverfunktion
- svært nedsat nyrefunktion, dvs. kreatininclearance < 30 ml/min (herunder nyredialyse)
- insulinafhængig diabetes
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er ikke indikation for samtidig brug af AVAGLIM og metformin, og derfor bør AVAGLIM ikke bruges som en del af oral tripelterapi.

Følgende angivelser henviser enten til AVAGLIM eller til de to enkelte aktive delkomponenter (rosiglitazon og glimepirid).

Hypoglykæmi

Patienter som får AVAGLIM har risiko for dosisrelateret hypoglykæmi (se afsnit 4.8). Det tilrådes, at patienter i behandling med rosiglitazon og chlorpropamid ikke skiftes til AVAGLIM, da chlorpropamid har en lang halveringstid, hvilket øger risikoen for hypoglykæmi. Hvis risikofaktorer for hypoglykæmi er til stede (herunder nedsat nyrefunktion, lav kropsvægt, fejlnæring, samtidig administration med visse lægemidler (se afsnit 4.5) eller livsstilsændringer), kan det være nødvendigt at gå over til samtidig behandling med enkeltstofferne og en reduktion af glimepirid dosis kan være nødvendig.

Væskeretention og hjerterefficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestiv hjerterefficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosisafhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter i samtidig behandling med insulin, patienter med risiko for hjerterefficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerterefficiens. Rosiglitazon skal seponeres ved enhver klinisk forringelse i den kardiale status.

Hjerterefficiens blev også rapporteret oftere hos patienter med tidligere hjerterefficiens; ødem og hjerterefficiens blev også hyppigere rapporteret hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos patienter over 75 år på grund af begrænset erfaring i denne patientgruppe. Eftersom NSAID og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

I kombination med insulin

En forhøjet hyppighed af hjerterefficiens er blevet observeret i kliniske forsøg, hvor rosiglitazon er anvendt i kombination med insulin. Både insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun lægges oven i behandling med rosiglitazon i særlige tilfælde, og patienten bør følges tæt.

Myokardieiskæmi

En retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske forsøg er det blevet antydnet, at behandling med rosiglitazon kan sættes i forbindelse med en øget risiko for myokardieiskæmi. Men alt i alt er foreliggende data om risikoen for myokardieiskæmi inkonklusive (se afsnit 4.8). Der er begrænsede oplysninger fra kliniske forsøg hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller perifer karsygdom. For en sikkerheds skyld bør rosiglitazon derfor ikke anvendes til disse patienter, specielt ikke til patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom.

Akut koronarsyndrom (AKS)

Der har ikke været inkluderet patienter med AKS i kontrollerede kliniske forsøg med rosiglitazon. I betragtning af risikoen for udvikling af hjerterefficiens bør behandling med rosiglitazon ikke initieres hos patienter med akut hjertetilfælde, og det bør seponeres i den akutte fase (se afsnit 4.3).

Monitorering af leverfunktionen

Efter markedsføring af rosiglitazon har der været sjældne rapporter med hepatocellulær dysfunktion (se afsnit 4.8). Der er begrænset erfaring med rosiglitazon hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2.5 gange den øvre grænse for normal). Derfor bør leverenzymmer kontrolleres forud for indledning af terapi med AVAGLIM hos alle patienter. Herefter kontrolleres leverenzymmerne af og til, baseret på klinisk vurdering. Behandling med AVAGLIM bør ikke indledes hos patienter med forhøjet baselineniveau af leverenzymmer (ALAT > 2.5 gange den øvre normal) eller noget som helst andet tegn på leversygdom. Hvis ALAT niveauet stiger til > 3 gange den øvre normalgrænse under behandling med rosiglitazon, bør leverenzymmerne kontrolleres igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT niveauet forbliver > 3 gange den øvre normalgrænse, bør behandlingen afbrydes. Hvis en patient udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion, herunder uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominal smerte, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymmerne kontrolleres. Beslutningen om at lade patienten fortsætte behandling med AVAGLIM bør tages på baggrund af en klinisk vurdering baseret på løbende laboratorieundersøgelser. Hvis icterus observeres, bør behandlingen afbrydes.

Øjenlidelser

Post-marketing-rapporter har beskrevet nye tilfælde samt forværring af diabetisk maculaødem med synsforstyrrelser hos patienter i behandling med thiazolider, herunder rosiglitazon. Størstedelen af disse patienter har endvidere rapporteret om perifert ødem. Det er usikkert, om der er en direkte sammenhæng mellem behandling med rosiglitazon og maculaødem, men den behandlende læge bør være advaret om muligheden for maculaødem, hvis patienterne klager over synsforstyrrelser, og det bør overvejes, at henvise til en øjenlæge.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 80 ml/min) kan have forøget risiko for hypoglykæmi (se afsnit 4.2, 4.3, 4.4). Korrekt monitorering er tilrådt.

Præmenopausale anovulatoriske kvinder

Der er blevet givet rosiglitazon til præmenopausale kvinder i kliniske undersøgelser. Skønt en hormonal ubalance er set i prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), så er der ikke observeret signifikante uønskede effekter i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulinsensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet (se afsnit 4.6).

Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været tegn på dosisrelateret vægtforøgelse, som var større ved kombinationsbehandling med insulin. Derfor bør vægten monitoreres tæt hos patienterne, idet vægtforøgelsen kan skyldes væskeretention, som kan sættes i forbindelse med hjertheinsufficiens.

Hæmatologisk monitorering

Behandling med rosiglitazon er forbundet med en dosisrelateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baseliniveau for hæmoglobin før påbegyndelse af terapi, er der en øget risiko for anæmi under behandling med AVAGLIM.

Periodisk hæmatologisk monitorering (specielt leukocytter og trombocytter) er nødvendigt under behandling med AVAGLIM

Behandling af patienter som har G6PD-mangel med sulfonylurinstoffer kan medføre hæmolytisk anæmi. Glimepirid tilhører gruppen af sulfonylurinstoffer. Der bør derfor udvises forsigtighed, når patienter med G6PD-mangel behandles med glimepirid, og behandling med et stof fra en anden gruppe bør overvejes.

Knoglelidelser

Langtidsforsøg viser en øget forekomst af frakturer hos især kvindelige patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (se afsnit 4.8). De fleste frakturer forekom i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinder blev den øgede forekomst observeret efter et års behandling og varede ved gennem resten af langtidsbehandlingen. Der skal tages hensyn til risikoen for frakturer hos især kvindelige patienter ved behandling med rosiglitazon.

Administration af anden medicin

Rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin). Glimepirid bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C9 inhibitorer (f.eks. fluconazol) eller inducerende stoffer (se afsnit 4.5). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af AVAGLIM dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes.

Lactose-intolerans

AVAGLIM tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig galactose intolerans, Lapps laktatmangel eller glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser for AVAGLIM. Derimod har samtidig brug af de to aktive substanser til patienter i kliniske undersøgelser og i omfattende klinisk brug ikke vist uventede interaktioner. Følgende angivelser henviser til de to enkelte aktive delkomponenter (rosiglitazon og glimepirid).

Rosiglitazon

In vitro studier har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og af CYP2C9 i mindre omfang.

Klinisk signifikante interaktioner med CYP2C9-substrater eller inhibitorer kan ikke forventes.

Samtidig administration af rosiglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) resulterede i en dobbelt stigning i rosiglitazon-plasmakonzentrationer. Da der er risiko for en stigning i dosis-relaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af rosiglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) resulterede i et fald på 66 % i rosiglitazon plasmakonzentrationer. Det kan ikke udelukkes at andre inducerende stoffer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikum) også påvirker effekten af rosiglitazon. Det kan være nødvendigt at øge dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af de orale antidiabetiske præparater metformin, glimepirid, glibenclamid og acarbose resulterede ikke på nogen måde i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner med rosiglitazon.

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraterne nifedipine, ethinylestradiol eller norethisteron ved samtidig administration af rosiglitazon.

Glimepirid

Samtidig administration af glimepirid og andre lægemidler kan føre til, at glimepirids hypoglykæmiske virkning forstærkes eller nedsættes på en måde, som ikke er ønsket. På grund af dette bør andre lægemidler kun indtages med lægens viden eller efter dennes ordination.

Glimepirid metaboliseres af cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Metabolismen er kendt for at påvirkes af samtidig administration af CYP2C9 inducerende stoffer (f.eks. rifampicin) eller hæmmere (f.eks. fluconazol).

Resultater fra *in vivo* interaktionsforsøg rapporteret i litteraturen viser, at glimepirid AUC forstørres til det dobbelte af fluconazol, en af de mest potente CYP2C9-hæmmere.

På baggrund af erfaringer med glimepirid og andre sulfonylurinstoffer skal følgende interaktioner nævnes.

Hypoglykæmiske virkninger som resultat af den forstærkede hypoglykæmiske virkning kan opstå efter samtidig administration af glimepirid og f.eks.

fenylbutazon, azapropazon og oxyfenbutazon
insulin og perorale antidiabetika
metformin
salicylater og p-aminosalicylsyre
anabolske steroider og mandlige kønshormoner
chloramphenicol
kumarine antikoagulantia
fenfluramin
fibrater
ACE-hæmmere
fluoxetin
allupurinol
sympatolytika
cyclo-, tro- og iphosphamider

sulfinpyrazon
visse langtidsvirkende sulfonamider
tetracykliner
MAO-hæmmere
quinoloner
probenecid
miconazol
pentoxifyllin (høje parenterale doser)
tritoqualin
fluconazol

Glimepirids hypoglykæmiske virkning nedsættes med en deraf følgende ringere metabolisk kontrol, hvis glimepirid administreres samtidigt med lægemidler, som indeholder følgende aktive stoffer:

østrogener og gestagener
saluretika, thiazid-diuretika
thyreomimetika, glukokortikoider
fenothiazinderivater, chlorpromazin
adrenalin og sympatikomimetika
nikotinsyre (høje doser) og nikotinsyrederivater
laksantia (langtidsbrug)
fenytoin, diazoxid
glucagon, barbiturater og rifampicin
acetazolamid

H₂-antagonister, beta-blokkere, klonidin og reserpin kan enten forstærke eller svække den blodsukkersænkende virkning.

Under behandling med sympatolytika som beta-blokker, klonidin, guanethidin og reserpin kan symptomerne på adrenerg modregulation reduceres eller helt mangle.

Indtagelse af alkohol kan forstærke eller svække glimepirids hypoglykæmiske virkning på uforudsigelig måde.

Glimepirid kan enten forstærke eller svække virkningen af kumarinderivater.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke prækliniske eller kliniske data om eksponering for AVAGLIM under graviditet eller amning.

Rosiglitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brug af de aktive substanser (rosiglitazon og glimepirid) hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

AVAGLIM bør derfor ikke anvendes ved graviditet og behandling med insulin anbefales. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandling med AVAGLIM seponeres.

Både rosiglitazon og glimepirid er påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. AVAGLIM skal derfor ikke anvendes af ammende kvinder (se afsnit 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog skal risikoen for hypoglykæmi tages i betragtning, når en patients kapacitet til at udføre opgaver, der kræver bedømmelsesformåen samt motoriske og kognitive evner (f.eks. bilkørsel) overvejes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne for hver af delkomponenterne i AVAGLIM er beskrevet nedenfor. En bivirkning vil kun være at finde under den faste dosiskombination, hvis den ikke er set under en af komponenterne i AVAGLIM, eller hvis bivirkningen forekommer i en højere frekvens end for den, der er opstillet for den enkelte komponent.

AVAGLIM

Data fra dobbeltblinde undersøgelser bekræfter, at bivirkningsprofilen for samtidig administration af rosiglitazon og glimepirid er identisk med den kombinerede bivirkningsprofil for de to stoffer. Begrænsede data for AVAGLIM er også konsistente med denne kombinerede bivirkningsprofil.

Rosiglitazon

Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkningerne fra hvert behandlingsregime er opstillet nedenfor efter organklasse og absolut frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline-karakteristika for patienterne. De frekvenskategorier, der blev tildelt bivirkningerne baseret på data fra kliniske undersøgelser, afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er angivet i en oversigt over kliniske undersøgelser med mere end 5000 patienter i behandling med rosiglitazon. Inden for hver organklasse er bivirkninger ved rosiglitazon stillet op efter faldende frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 1. Frekvensen af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med rosiglitazon

Bivirkning	Frekvens af bivirkning efter behandlingsregime	
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med sulfonylurinstof
Blod og lymfesystem		
Anæmi	Almindelig	Almindelig
Leukopeni		Almindelig
Thrombocytopeni		Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Hypercholesterolæmi ¹	Almindelig	Almindelig
Hypertriglyceridæmi	Almindelig	Almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig	Almindelig
Øget appetit	Almindelig	Ikke almindelig
Hypoglykæmi		Meget almindelig
Nervesystemet		
Svimmelhed*		Almindelig
Hjerte		
Hjerteinsufficiens ²		Almindelig
Hjerteiskæmi ^{3*}	Almindelig	Almindelig
Mave-tarmkanalen		
Forstoppelse	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Frakturer ⁴	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Ødem	Almindelig	Meget almindelig

*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra data fra placebo-grupper fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

¹Hyperkolesterolemie blev rapporteret hos op til 5,3 % af de patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (oral mono- eller dobbeltherapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet total kolesterol:HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel kunne behandlingen fortsættes.

²Der er set en stigning i antallet af hjertheinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinations- eller i trippel-kombinationsbehandling), og forekomsten er højere ved 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjertheinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med insulin (rosiglitazon gives for at understøtte insulinbehandling) er 2,4 % sammenlignet med 1,1 % for behandling med insulin alene. En placebokontrolleret, etårig undersøgelse af patienter, der lider af hjertheinsufficiens NYHA-klasse I-II, har vist en forværring eller mulig forværring af hjertheinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

³I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske undersøgelser var forekomsten af hændelser, der var associeret med hjertheiskæmi, højere for behandlingsregimer med rosiglitazon end for komparatorerne, der bestod af både aktive stoffer og placebo. Forekomsten var hhv. 2,00 % for rosiglitazon over for 1,53 % for komparatorerne [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensinterval (CI) 1,004 – 1,69)]. Risikoen var øget i de tilfælde, hvor rosiglitazon blev lagt oven i insulinbehandling, og hos patienter i nitratbehandling for iskæmisk hjerthesygdom. I en analyse opdateret med yderligere 10 undersøgelser, der opfyldte inklusionskriterierne, men som ikke var tilgængelige, da den oprindelige analyse blev foretaget, er der ikke statistisk forskel på forekomsten af hændelser, der typisk sættes i forbindelse med hjertheiskæmi, i behandlingsregimer med rosiglitazon (2,21 %) versus kombinerede aktive og placebo-komparatorer (2,08) [HR 1,098 (95 % CI 0,809 - 1,354)]. I en prospektiv undersøgelse af forekomsten af hjerthe-kar-sygdomme (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år) var de primære endepunkter, død eller indlæggelse pga. hjerthe-kar-sygdomme, lige hyppige hos de patienter, der fik rosiglitazon, og de patienter, der fik aktive komparatorer [HR 0,99 (95 % CI 0,85 - 1,16)]. To andre prospektive, randomiserede, kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser (med 9.620 patienter, hver undersøgelse med en varighed på > 3 år), der sammenlignede rosiglitazon og andre godkendte perorale antidiabetika eller placebo, hverken be- eller afkræftede den potentielle risiko for myokardieiskæmi. Alt i alt kan der ikke drages nogen konklusion ud fra de foreliggende oplysninger om risikoen for myokardieiskæmi.

Langtidsundersøgelser viser en øget forekomst af fraktur hos især kvindelige patienter, der tager rosiglitazon. I et monoterapi-studie var forekomsten hos kvinder på rosiglitazon 9,3 % (2,7 patienter pr. 100 patientår) versus 5,1 % (1,5 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på metformin eller 3,5 % (1,3 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på glibenclamid. I en anden langtidsundersøgelse sås der øget forekomst af fraktur hos patienter i den kombinerede rosiglitazon-gruppe i sammenligning med den aktive kontrolgruppe [8,3 % versus 5,3 %, risikoratio 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Risikoen for fraktur så ud til at være større hos kvinder i forhold til kontrolgruppen [11,5 % versus 6,3 %, risikoratio 1,82 (95 % CI 1,26 - 1,97)] end hos mænd i forhold til kontrolgruppen [5,3 % versus 4,3 % (95 % CI 0,85 - 1,77)]. Yderligere data er nødvendige for at fastslå, om der er en øget risiko for fraktur hos mænd efter en længere opfølgningsperiode. Hovedparten af frakturerne var i overekstremiteterne og de distale underekstremiteter (se afsnit 4.4).

I dobbeltblinde kliniske undersøgelser med rosiglitazon var forekomsten af stigninger i ALAT på mere end tre gange den øvre normale grænse af samme størrelse som ved placebo (0,2 %) og mindre end ved behandling med de lægemidler, som rosiglitazon blev sammenlignet med (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Forekomsten af alle bivirkninger relateret til lever- og galdesystemerne var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og svarende til placebo.

Post-marketing-data

I forlængelse af bivirkningsdata, der blev fundet i kliniske undersøgelser, er de data, der blev fundet efter markedsføring af rosiglitazon vist i tabellen nedenfor. Frekvensen er defineret som: Sjælden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000) herunder isolerede rapporter.

Tabel 2. Frekvensen af bivirkninger identificeret fra postmarketingdata med rosiglitazon

Bivirkning	Frekvens
Metabolisme og ernæring	
Hurtig og voldsom vægtøgning	Meget sjælden
Immunsystemet (se Sygdomme i hud og subkutane væv)	
Anafylaktisk reaktion	Meget sjælden
Øjne	
Maculaødem	Sjælden
Hjerte	
Kongestiv hjerterinsufficiens /lungeødem	Sjælden
Lever og galdeveje	
Nedsat leverfunktion, primært set ved forhøjede leverenzym ⁵	Sjælden
Hud og subkutane væv (se Immunsystemet)	
Angiødem	Meget sjælden
Hudreaktioner (for eksempel nældefeber, kløe, udslæt)	Meget sjælden

⁵Der er rapporteret sjældne tilfælde af forhøjede leverenzym⁵ og hepatocellulær dysfunktion. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om et fatalt udfald.

Glimepirid

Data fra kliniske undersøgelser og post-marketing-data

Tabel 3 viser de bivirkninger, der er baseret på erfaringer med glimepirid og andre sulfonylurinstoffer. Tabellen er opstillet efter organklasse og absolut frekvens. Frekvensen er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$) herunder isolerede rapporter).

Tabel 3. Frekvensen af glimepirid bivirkninger identificeret fra kliniske undersøgelser og post-marketingdata.

Bivirkning	Frekvens
Blod og lymfesystem	
Agranulocytose	Sjælden
Granulocytopeni	Sjælden
Pancytopeni	Sjælden
Hæmolytisk anæmi	Sjælden
Thrombocytopeni	Sjælden
Leukopeni	Sjælden
Erythrocytopeni	Sjælden
Immunsystemet⁶	
Allergisk vasculitis	Meget sjælden
Overfølsomhedsreaktioner ⁷	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	
Hypoglycæmi ⁸	Meget almindelig
Mave-tarmkanalen	
Opkastning	Meget sjælden
Diarre	Meget sjælden
Kvalme	Meget sjælden
Maveudspiling	Meget sjælden
Mavesmerter	Meget sjælden
Mavegener	Meget sjælden
Lever og galdeveje⁹	
Hepatitis ¹⁰	Meget sjælden
Nedsat leverfunktion (for eksempel cholestasis og gulsot)	Meget sjælden
Hud og subkutane væv¹¹	
Øget lysfølsomhed af huden	Meget sjælden
Undersøgelser	
Nedsat natriumniveau i serum	Meget sjælden

⁶Der kan forekomme krydsallergi med sulfonylurinstoffer, sulfonamider og beslægtede stoffer.

⁷Milde overfølsomhedsreaktioner kan udvikle sig til alvorlige reaktioner med dyspnø, blodtryksfald og nogle gange shock.

⁸Baseret på viden om andre sulfonylurinstoffer, kan hypoglykæmi være længerevarende. Sjældne hypoglykæmiske reaktioner kan forekomme øjeblikkeligt, og disse kan være alvorlige og er ikke altid lette at behandle.

⁹Der kan forekomme forhøjede niveauer af leverenzymmer.

¹⁰Hepatitis kan udvikle sig til leversvigt.

¹¹Der kan optræde overfølsomhedsreaktioner på huden, såsom kløe, udslæt og urticaria.

Som følge af ændringer i blodglucoseniveauet kan der forekomme forbigående synsforstyrrelser, specielt ved behandlingens start.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med AVAGLIM.

Der er begrænset datamateriale til rådighed i forbindelse med overdosering af rosiglitazon hos mennesker. I kliniske undersøgelser blandt frivillige er rosiglitazon blevet givet som enkeltdoser op til 20 mg og var godt tålt.

Efter indtagelse af en overdosis af sulfonylurinstoffer, herunder glimepirid, kan der optræde hypoglykæmi, som kan vare 12-72 timer, og som kan vende tilbage efter den indledende normalisering af blodglukose. Symptomerne kan optræde op til 24 timer efter indtagelse. Normalt anbefales derfor indlæggelse på hospital.

I tilfælde af overdosis anbefales det, at der gives støttende behandling, alt afhængig af patientens kliniske status. Rosiglitazon og glimepirid er begge i høj grad proteinbundet og fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD04

AVAGLIM kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: rosiglitazonmaleat, der hører til thiazolidinedionerne og glimepirid, der hører til sulfonylurinstofferne. Thiazolidinedionerne virker primært ved at reducere insulinresistens og sulfonylurinstofferne virker primært ved at stimulere insulinfrigivelsen fra β -cellerne i pankreas. En undersøgelse, der sammenlignede AVAGLIM med rosiglitazon eller glimepirid monoterapi, viste bedre glykæmisk kontrol med fastdosis kombinationen i forhold til monoterapi. Undersøgelsen viste ingen nye bivirkninger. Den kliniske undersøgelse, der understøtter denne fastdosis kombination, sammenlignede kun rosiglitazon og glimepirid med glimepirid monoterapi og ikke monoterapi med andre sulfonylurinstoffer.

Rosiglitazon

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved PPAR γ (peroxisomal proliferator aktiveret gamma) nuklearreceptor og hører hjemme i antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Det reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistens i fedtvæv, skeletmuskulatur og levervæv.

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller med type 2-diabetes. Herudover bevarede rosiglitazon β -cellefunktion, hvilket blev demonstreret af en stigning i antallet af de langerhanske øer og insulinindholdet. Rosiglitazon forhindrede dertil udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller af type 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller gav hypoglykæmi hos rotter og mus. Den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR γ udviste relativ høj potens i en glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke belyst fuldt ud.

I kliniske undersøgelser indtræder den glucosesænkende effekt langsomt. Den stiger til næsten maksimal reduktion i fastende plasmaglukose (FPG), hvilket er påviseligt efter ca. 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både fastende og postprandial glucose.

Rosiglitazon var associeret med vægtøgning. Mekanistiske undersøgelser har vist, at vægtøgningen overvejende skyldtes en stigning i subkutan fedt med mindsket visceralt og intra-hepatisk fedt.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reducerede rosiglitazon insulinresistens og forbedrede pankreatisk β -celle funktion. Forbedret glykæmisk kontrol var også associeret med et signifikant fald i frie fedtsyrer. Som en konsekvens af forskellige, men komplementære virkningsmekanismer,

resulterede kombinationsbehandling, med rosiglitazon og sulfonylurinstof eller metformin, i additiv effekt på glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I undersøgelser med en varighed på maksimum 3 år medførte rosiglitazon indgivet en eller to gange dagligt en vedvarende forbedring i glykæmisk kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt blev observeret hos overvægtige patienter. Et morbiditets/mortalitetsstudie er endnu ikke blevet tilendebragt med rosiglitazon, hvorfor langtidsfordelene associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke er blevet påvist.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 4-6 år (median varighed på 4 år), hvor rosiglitazon i doser på 4-8 mg/dag blev sammenlignet med metformin (500-2.000 mg/dag) og glibenclamid (2,5-15 mg/dag) hos 4.351 stofnaive patienter, der for nyligt var diagnosticeret (≤ 3 år) med type 2-diabetes. Rosiglitazon reducerede signifikant risikoen for monoterapisvigt (FPG $> 10,0$ mmol/l) med 63 % i forhold til glibenclamid (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68; CI 0,55-0,85) i studieforløbet (op til 72 måneders behandling). Dette betyder, at akkumulerede tilfælde af behandlingssvigt hos rosiglitazon-, metformin- og glibenclamidbehandlede patienter er henholdsvis 10,3 %, 14,8 % og 23,3 %. Henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % af patienterne i rosiglitazon-, glibenclamid- og metformingruppen trak sig ud af studiet af grunde, som ikke skyldtes monoterapisvigt. Betydningen af disse resultater for sygdomsprogressionen eller for mikrovaskulære eller makrovaskulære hændelser er endnu ikke blevet fastlagt (se afsnit 4.8). I dette studie var de observerede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for hver af behandlingerne, inklusive vedvarende vægtøgning ved rosiglitazon. Desuden observeredes en øget forekomst af knoglefrakturer hos kvinder i behandling med rosiglitazon (se afsnit 4.4 og 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder hjerteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af randomiseret behandling ses herunder:

Randomiseret behandling†	Gennemsnitsdosis (SD) ved afslutning af randomiseret behandling
Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1995,5 (682,6) mg

* Identiske virksomme doser (dvs. ca. halv maksimumdosis) af andre SU (glibenclamid og glicazid).

† Patienter, der blev allokeret til behandling i kombination med den allerede givne behandling og med målbare data.

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt-hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet $p = 0,02$). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion fra baseline i HbA1c på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ($p < 0,0001$ mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en

reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ($p = 0,0083$ mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjerterinsufficiens (fatal og ikkefatal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, dvs. 12,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

Glimepirid

Glimepirid er et hypoglykæmisk stof, der er aktivt peroralt, og som tilhører gruppen sulfonylurinstoffer. Det kan anvendes til behandling af ikke-insulinkrævende diabetes mellitus.

Glimepirid virker hovedsageligt ved at stimulere insulinfrigivelsen fra β -cellerne i pankreas. I lighed med andre sulfonylurinstoffer skyldes denne virkning en øget følsomhed for den fysiologiske glukosestimulation i pankreas β -celler. Glimepirid synes tillige at have en udtalt ekstrapankreatisk effekt, hvilket også hævdes for andre sulfonylurinstoffer.

Sulfonylurinstoffer regulerer insulinsekretionen ved at lukke den ATP-følsomme kaliumkanal i β -cellemembranen. Lukning af kaliumkanalen inducerer depolarisation af β -cellen og resulterer i en åbning af calciumkanalerne og en øget calcium-influx i cellen. Dette fører til insulinfrigivelse ved exocytose.

Glimepirid bindes med en høj frekvens til et membranprotein i β -cellen. Dette bindingsprotein er knyttet til den ATP-følsomme kaliumkanal, men er forskellig fra det almindelige sulfonylurinstofbindingssted.

Den ekstrapankreatiske virkning er f.eks. en øget insulinfølsomhed i de perifere væv og et fald i leverens insulinoptagelse.

Glimepirid øger antallet af glukosetransportmolekyler i muskel- og fedtcellernes plasmamembran meget hurtigt, hvilket resulterer i en stimuleret glukoseoptagelse.

Glimepirid øger aktiviteten af glycosylphosphatidylinositol-specifikt phospholipase C, som kan være korreleret med den lægemiddelinducerede lipogenese og glycogenese i isolerede fedt- og muskelceller. Glimepirid hæmmer leverens glukosedannelse ved at øge den intracellulære koncentration af fruktose-2,6-biphosphat, som hæmmer glukoneogenesen.

Den mindste, effektive perorale dosis er hos raske forsøgspersoner ca. 0,6 mg. Glimepirids virkning er dosisafhængig og reproducerbar. Det fysiologiske respons på akut fysisk træning, dvs. reduceret insulinsekretion, fortsætter under glimepiridbehandling.

Der var ingen signifikant forskel i virkningen, hvad enten glimepirid blev givet 30 min. før eller kort før et måltid. En enkelt dosis giver hos diabetikere en god metabolisk kontrol i 24 timer.

Selv om glimepirids hydroxymetabolit gav et lille men signifikant fald i serumglukose, er denne metabolit kun ansvarlig for en mindre del af den totale virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

AVAGLIM

Enkelte perorale doser af glimepirid i 14 raske voksne personer havde ingen klinisk signifikant effekt på steady-state farmakokinetikken for rosiglitazon. Ingen klinisk signifikant reduktion i glimepirid AUC og C_{max} blev observeret efter gentagne doser af rosiglitazon i 8 dage hos raske voksne personer.

I bioækvivalensundersøgelser fandtes under faste at AUC og C_{max} for rosiglitazon og AUC for glimepirid efter enkeltdoser 4 mg/4 mg kombinationstablet var bioækvivalent med samtidig administration af rosiglitazon 4 mg og glimepirid 4 mg.

Under fødeindtagelse var hyppighed og omfang af absorptionen af kombinationen af rosiglitazon-glimepirid 4 mg/4 mg ækvivalent med samtidig administration af 4 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid. Administration af 4 mg/4 mg kombinationen med samtidig fødeindtagelse førte til en stigning i eksponeringen med glimepirid sammenlignet med fastende administration. Glimepirid AUC_{0-12} , AUC_{0-inf} og C_{max} blev i gennemsnit forøget med henholdsvis 30 %, 19 % og 55 %. C_{max} for rosiglitazon blev formindsket med 32 % ved samtidig fødeindtagelse.

AUC og $C_{\max}$ for glimepirid forøgedes dosisproportionalt efter administration af rosiglitazon-glimepirid 4 mg/1mg, 4 mg/2 mg og 4 mg/4 mg.

Følgende angivelser henviser til de farmakokinetiske egenskaber for de to enkelte aktive delkomponenter i AVAGLIM.

Rosiglitazon

Absorption

Rosiglitazons absolutte biotilgængelighed efter både en 4 mg og 8 mg oral dosis er ca. 99 %. Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses ca. 1 time efter administration. Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

Administration af rosiglitazon sammen med fødevarer resulterede ikke i nogen ændring i den generelle optagelse (AUC), selvom der sås et svagt fald i $C_{\max}$ (cirka 20 % til 28 %) og en forsinkelse i $t_{\max}$ (ca. 1,75 time) sammenlignet med administration i fastende tilstand. Disse små variationer er ikke klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt at indgive rosiglitazon på et bestemt tidspunkt i relation til måltider. Absorption af rosiglitazon påvirkes ikke ved stigninger i gastrisk pH.

Distribution

Rosiglitazons distributionsvolumen er ca. 14 liter hos raske frivillige. Rosiglitazons plasma-proteinbinding er høj (ca. 99,8 %) og påvirkes ikke af koncentration eller alder. Proteinbindingen af den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) er meget høj (>99.99 %).

Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og ingen oprindelig del udskilles uændret. Metabolismen sker primært gennem N-demetylering og hydroxylering, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesker, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller for specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III undersøgelser omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

In vitro-undersøgelser har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP2C9.

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er sandsynligheden for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymers lille. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC_{50} 8 μ M) og lav inhibition af CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (se afsnit 4.5). En *in vivo* interaktionsundersøgelse med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

Elimination

Total plasmaclearance af rosiglitazon er omkring 3 liter/time, og den endelige halveringstid er ca. 3-4 timer. Der er ikke set uventet akkumulering af rosiglitazon ved en dosering på en eller to gange dagligt. Udskillelse sker primært i urinen med ca. 2/3, og gennem fæces med ca. 25 % af doseringen. Intet intakt lægemiddel udskilles i urin eller fæces. Den endelige halveringstid for radioaktivitet var omkring 130 timer, hvilket indikerede en meget langsom elimination af metabolitter. Akkumulering af metabolitterne i plasma kan forventes efter gentagen dosering, specielt hvad angår den hyppigste metabolit (para-hydroxy-sulfat), hvor en 8-dobling kan forventes.

Glimepirid

Absorption

Efter peroral administration absorberes glimepirid fuldstændig (100 %) fra mavetarmkanalen.

Undersøgelser med enkelte doser hos normale personer og med flere doser hos personer med type 2-diabetes mellitus har vist signifikant absorption af glimepirid 1 time efter administration og $C_{\max}$ ca. 2,5 time efter administration. Der er lineær sammenhæng mellem dosis og $C_{\max}$ og dosis og AUC.

Distribution

Efter intravenøs dosering hos normale personer er fordelingsvolumen ca. 8,8 liter (113 ml/kg) og den totale clearance er 48 ml/min. Proteinbindingen var højere end 99,5 %.

Metabolisme

Glimepirid metaboliseres fuldstændig ved hjælp af oxidativ biotransformation både efter intravenøs indgivelse og efter peroral indtagelse. De vigtigste metabolitter er et cyklohexylhydroxymethyl derivat (M1) og et carboxyderivat (M2). CYP2C9 har vist sig at være involveret i metabolismen af glimepirid til M1. M1 metaboliseres yderligere til M2 af et cytosolisk enzym. M1, men ikke M2, besidder ca. 1/3 af den farmakologiske aktivitet sammenlignet med det uomdannede stof. Den kliniske signifikans for den glukosesænkende effekt af M1 er uvis.

Elimination

Halveringstiden for glimepirid er ca. 5-8 timer. Ved peroral indgivelse af ^{14}C -glimepirid blev ca. 60 % af den totale radioaktivitet genvundet i urinen efter 7 dage, og M1 (fremherskende) og M2 udgjorde 80 til 90 % af det, der blev genvundet i urinen. Ca. 40 % af radioaktiviteten blev genvundet i fæces, og M1 og M2 (fremherskende) udgjorde 70 % af det i fæces genvundne. Uomdannet stof blev ikke genfundet i urin. Efter intravenøs indgift i patienter observeredes ingen udskillelse af hverken glimepirid eller M1 metabolitten via galdevejene.

Specielle populationer

Køn: I den farmakokinetiske analyse med poollet population sås ingen klar forskel i rosiglitazons farmakokinetik hos kvinder og mænd.

Ældre: I den farmakokinetiske analyse med poollet population havde alder ingen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

Nedsat leverfunktion: Hos cirrhotiske patienter med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion, var ubundet $C_{\max}$ og AUC 2-3 gange højere end hos normale personer. Den interpersonelle variation var stor med en 7-fold forskel i ubundet AUC mellem patienterne. Ingen tilstrækkelige farmakokinetiske undersøgelser af glimepirid er udført hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør AVAGLIM ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

Nyreinsufficiens: Der ses ingen klinisk signifikante forskelle i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nyresvigt eller terminal nyresygdom i kronisk dialyse. Der er ingen data fra behandling med glimepirid hos patienter i dialyse (se afsnit 4.3).

En flerdosis titreringsundersøgelse med glimepirid inkluderende 16 patienter med type 2-diabetes mellitus og nyresvigt blev udført. Dosis strakte sig fra 1 til 8 mg daglig i 3 måneder. Undersøgelsen viste, at alle patienter med kreatininklearance < 22 ml/min havde tilstrækkelig kontrol over deres glukoseniveauer med et behandlingsregime på 1 mg dagligt (se afsnit 4.2 og 4.4)

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreundersøgelser med kombinationen af stoffer i AVAGLIM. De følgende data er baseret på baggrund af undersøgelser med rosiglitazon og glimepirid individuelt.

Rosiglitazon

Bivirkninger observeret i dyrestudier med mulig relevans for klinisk brug var følgende: En stigning i plasmavolumen ledsaget af et fald i parametre vedrørende røde blodlegemer samt en stigning i hjertevægten. Stigning i levervægten, plasma ALAT (kun hos hunde) og fedtvæv observeredes også. Lignende effekter er blevet observeret med andre thiazolidinedioner.

I reproduktionstoxicitetsstudier var administration af rosiglitazon til rotter i anden halvdel af drægtighedsperioden forbundet med fosterdød og forsinket fosterudvikling. Desuden hæmmede rosiglitazon den østradiole syntese og progesteronsyntesen i ovarierne og sænkede plasmaniveauet af disse hormoner, hvilket indvirkede på brunst/menstruationscyklus og fertilitet (se afsnit 4.4).

I en dyremodel for familiær adenomatøs polyposis (FAP) gav behandling med rosiglitazon i doser på 200 gange den farmakologiske aktive dosis anledning til forøget tumormangfoldighed i colon. Relevansen af denne observation er ukendt. Rosiglitazon fremmede dog differentiering og ændring af mutagene ændringer i humane coloncancer-celler *in vitro*. Desuden fandtes rosiglitazon ikke gentoxisk i en række *in vivo* og *in vitro* genotoxicitetsundersøgelser, og der var ikke nogen evidens på colontumorer i livstidsundersøgelser af rosiglitazon hos to gnaverarter.

Glimepirid

Ved doser, som langt overstiger terapeutiske doser til mennesker, er der præklinisk fundet virkninger, som anses for at have ringe klinisk relevans eller som skyldes den farmakodynamiske virkning (hypoglykæmi) af produktet. Disse observationer er baseret på konventionelle farmakologiske sikkerhedsundersøgelser, gentagen dosis-toxicitet, genotoxicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoxicitetsstudier. Undersøgelser af udvikling af fostre og den pre- og postnatale udvikling viste øjenmisdannelse, skeletanomalier, aborter og forhøjet hyppighed af fosterdød.

Reproduktionstoksiske fund er muligvis relateret til glimepirids farmakodynamiske virkning. Glimepirid udskilles i modermælk hos diegivende rotter. Højer doser givet til moderrotter er skyld i hypoglykæmi hos diende unge rotter (se afsnit 4.6)

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

4/4

Tabletterne:

Natriumstivelsesglycollat (Type A)

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Jernoxid sort (E172)

Jernoxid rød (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/PVDC/aluminium). Pakninger med 14, 28, 56, 84 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/349/001-004
EU/1/06/349/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

27. juni 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVAGLIM 8 mg/4 mg, filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 8 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid.

Hjælpestoffer:

Indeholder lactose (hver tablet indeholder ca. 235 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Rød, bikonveks, rundede trekantede filmovertrukne tabletter mærket "gsk" på den ene side og "8/4" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AVAGLIM er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved optimal dosis af sulfonylurinstof som monoterapi, og hvor metformin er uegnet på grund af kontraindikation eller intolerance.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med AVAGLIM bør være individuelt tilpasset den enkelte patient. Før behandling startes med AVAGLIM skal en klinisk evaluering af patientens risiko for at udvikle hypoglykæmi foretages (se afsnit 4.4).

AVAGLIM bør tages en gang daglig lige før et måltid (som regel før det første hovedmåltid på dagen). Glemmes en dosis må den næste dosis ikke gøres.

For patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrollerede på glimepirid monoterapi (som regel 4 mg). Samtidig administration bør overvejes før der skiftes til AVAGLIM. Hvor det vurderes klinisk passende, kan et direkte skift fra glimepirid monoterapi til AVAGLIM overvejes. Startdosis er 4 mg rosiglitazon plus 4 mg glimepirid dagligt (givet som en AVAGLIM tablet 4 mg/4 mg).

For patienter som ikke kan opnå glykæmisk kontrol på mindst halvdelen af maksimal dosis af anden sulfonylurinstof monoterapi (undtagen chlorpropamid, se afsnit 4.4). Rosiglitazon bør administreres samtidigt med den dosis sulfonylurinstof, der allerede tages. Når glykæmisk kontrol er opnået på disse doser, kan eventuel AVAGLIM-behandling påbegyndes med en startdosis på 4 mg rosiglitazon/ 4 mg glimepirid dagligt.

AVAGLIM kan bruges i stedet for samtidig administration af sulfonylurinstof og rosiglitazon som kombinationsbehandling, forudsat at patienten får mindst halvdelen af maksimal dosis af sulfonylurinstof.

Dosis af rosiglitazon-komponenten kan om nødvendigt øges efter 8 uger. Maksimal anbefalet daglig dosis er 8 mg rosiglitazon/4 mg glimepirid (givet som en AVAGLIM 8 mg/4 mg tablet). En øgning af

rosiglitazon til 8 mg/dag bør foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende kliniske evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).

Opstår der symptomer på hypoglykæmi bør patienten vende tilbage til samtidig behandling af enkeltstofferne og justere glimepirid dosis om nødvendigt.

Ældre

Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre bør start og vedligeholdelse af behandling med AVAGLIM hos ældre patienter holdes under tæt lægeligt opsyn, da risikoen for hypoglykæmi er øget (se afsnit 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Mild eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 80 ml/min):

- Patienter, der starter behandling med AVAGLIM, som hidtil har fået andet sulfonylurinstof end glimepirid, kan have forøget risiko for hypoglykæmi (se afsnit 4.4). Korrekt monitorering er tilrådet.

AVAGLIM er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se afsnit 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion

AVAGLIM er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

Børn og unge

AVAGLIM bør ikke anvendes til personer under 18 år, da der ikke er tilgængelige data om sikkerhed og effekt for denne aldersgruppe.

4.3 Kontraindikationer

AVAGLIM er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon, glimepirid, andre sulfonylurinstoffer eller sulfonamider eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller en anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA klasse I til IV)
- Akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- nedsat leverfunktion
- svært nedsat nyrefunktion, dvs. kreatininclearance < 30 ml/min (herunder nyredialyse)
- insulinafhængig diabetes
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er ikke indikation for samtidig brug af AVAGLIM og metformin, og derfor bør AVAGLIM ikke bruges som en del af oral tripelterapi.

Følgende angivelser henviser enten til AVAGLIM eller til de to enkelte aktive delkomponenter (rosiglitazon og glimepirid).

Hypoglykæmi

Patienter som får AVAGLIM har risiko for dosisrelateret hypoglykæmi (se afsnit 4.8). Det tilrådes, at patienter i behandling med rosiglitazon og chlorpropamid ikke skiftes til AVAGLIM, da chlorpropamid har en lang halveringstid, hvilket øger risikoen for hypoglykæmi. Hvis risikofaktorer for hypoglykæmi er til stede (herunder nedsat nyrefunktion, lav kropsvægt, fejlnæring, samtidig administration med visse lægemidler (se afsnit 4.5) eller livsstilsændringer), kan det være nødvendigt at gå over til samtidig behandling med enkeltstofferne og en reduktion af glimepirid dosis kan være nødvendig.

Væskeretention og hjerterinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestiv hjerterinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosisafhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter i samtidig behandling med insulin, patienter med risiko for hjerterinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerterinsufficiens. Rosiglitazon skal seponeres ved enhver klinisk forringelse i den kardiale status.

Hjerterinsufficiens blev også rapporteret oftere hos patienter med tidligere hjerterinsufficiens; ødem og hjerterinsufficiens blev også hyppigere rapporteret hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos patienter over 75 år på grund af begrænset erfaring i denne patientgruppe. Eftersom NSAID og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

I kombination med insulin

En forhøjet hyppighed af hjerterinsufficiens er blevet observeret i kliniske forsøg, hvor rosiglitazon er anvendt i kombination med insulin. Både insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun lægges oven i behandling med rosiglitazon i særlige tilfælde, og patienten bør følges tæt.

Myokardieiskæmi

I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske forsøg er det blevet antydnet, at behandling med rosiglitazon kan sættes i forbindelse med øget risiko for myokardieiskæmi. Men alt i alt er foreliggende data om risikoen for myokardieiskæmi inkonklusive (se afsnit 4.8). Der er begrænsede oplysninger fra kliniske forsøg hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller perifer karsygdom. For en sikkerheds skyld bør rosiglitazon derfor ikke anvendes til disse patienter, specielt ikke til patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom.

Akut koronarsyndrom (AKS)

Der har ikke været inkluderet patienter med AKS i kontrollerede kliniske forsøg med rosiglitazon. I betragtning af risikoen for udvikling af hjerterinsufficiens bør behandling med rosiglitazon ikke initieres hos patienter med akut hjertetilfælde, og det bør seponeres i den akutte fase (se afsnit 4.3).

Monitorering af leverfunktionen

Efter markedsføring af rosiglitazon har der været sjældne rapporter med hepatocellulær dysfunktion (se afsnit 4.8). Der er begrænset erfaring med rosiglitazon hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2.5 gange den øvre grænse for normal). Derfor bør leverenzymmer kontrolleres forud for indledning af terapi med AVAGLIM hos alle patienter. Herefter kontrolleres leverenzymmerne af og til, baseret på klinisk vurdering. Behandling med AVAGLIM bør ikke indledes hos patienter med forhøjet baselineniveau af leverenzymmer (ALAT > 2.5 gange den øvre normal) eller noget som helst andet tegn på leversygdom. Hvis ALAT niveauet stiger til > 3 gange den øvre normalgrænse under behandling med rosiglitazon, bør leverenzymmerne kontrolleres igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT niveauet forbliver > 3 gange den øvre normalgrænse, bør behandlingen afbrydes. Hvis en patient udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion, herunder uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominal smerte, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymmerne kontrolleres. Beslutningen om at lade patienten fortsætte behandling med AVAGLIM bør tages på baggrund af en klinisk vurdering baseret på løbende laboratorieundersøgelser. Hvis icterus observeres, bør behandlingen afbrydes.

Øjenlidelser

Post-marketing-rapporter har beskrevet nye tilfælde samt forværring af diabetisk maculaødem med synsforstyrrelser hos patienter i behandling med thiazolider, herunder rosiglitazon. Størstedelen af disse patienter har endvidere rapporteret om perifert ødem. Det er usikkert, om der er en direkte sammenhæng mellem behandling med rosiglitazon og maculaødem, men den behandlende læge bør være advaret om muligheden for maculaødem, hvis patienterne klager over synsforstyrrelser, og det bør overvejes, at henvise til en øjenlæge.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 80 ml/min) kan have forøget risiko for hypoglykæmi (se afsnit 4.2, 4.3, 4.4). Korrekt monitorering er tilrådt.

Præmenopausale anovulatoriske kvinder

Der er blevet givet rosiglitazon til præmenopausale kvinder i kliniske undersøgelser. Skønt en hormonal ubalance er set i prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), så er der ikke observeret signifikante uønskede effekter i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulin sensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet (se afsnit 4.6).

Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været tegn på dosisrelateret vægtforøgelse, som var større ved kombinationsbehandling med insulin. Derfor bør vægten monitoreres tæt hos patienterne, idet vægtforøgelsen kan skyldes væskeretention, som kan sættes i forbindelse med hjerteinsufficiens.

Hæmatologisk monitorering

Behandling med rosiglitazon er forbundet med en dosisrelateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baseliniveau for hæmoglobin før påbegyndelse af terapi, er der en øget risiko for anæmi under behandling med AVAGLIM.

Periodisk hæmatologisk monitorering (specielt leukocytter og trombocytter) er nødvendigt under behandling med AVAGLIM.

Behandling af patienter som har G6PD-mangel med sulfonylurinstoffer kan medføre hæmolytisk anæmi. Glimepirid tilhører gruppen af sulfonylurinstoffer. Der bør derfor udvises forsigtighed, når patienter med G6PD-mangel behandles med glimepirid, og behandling med et stof fra en anden gruppe bør overvejes.

Knoglelidelser

Langtidsforsøg viser en øget forekomst af frakturer hos især kvindelige patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (se afsnit 4.8). De fleste frakturer forekom i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinder blev den øgede forekomst observeret efter et års behandling og varede ved gennem resten af langtidsbehandlingen. Der bør rettes særlig opmærksomhed mod risikoen for frakturer hos især kvindelige patienter i behandling med rosiglitazon.

Administration med anden medicin

Rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin). Glimepirid bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C9 inhibitorer (f.eks. fluconazol) eller inducerende stoffer (se afsnit 4.5). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af AVAGLIM dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes.

Lactose-intolerans

AVAGLIM tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig galactose intolerans, Lapps laktatmangel eller glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser for AVAGLIM. Derimod har samtidig brug af de to aktive substanser til patienter i kliniske undersøgelser og i omfattende klinisk brug ikke vist uventede interaktioner. Følgende angivelser henviser til de to enkelte aktive delkomponenter (rosiglitazon og glimepirid).

Rosiglitazon

In vitro studier har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og af CYP2C9 i mindre omfang.

Klinisk signifikante interaktioner med CYP2C9-substrater eller inhibitorer kan ikke forventes.

Samtidig administration af rosiglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) resulterede i en dobbelt stigning i rosiglitazon-plasmakonzentrationer. Da der er risiko for en stigning i dosis-relaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af rosiglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) resulterede i et fald på 66 % i rosiglitazon plasmakonzentrationer. Det kan ikke udelukkes at andre inducerende stoffer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikum) også påvirker effekten af rosiglitazon. Det kan være nødvendigt at øge dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af de orale antidiabetiske præparater metformin, glimepirid, glibenclamid og acarbose resulterede ikke på nogen måde i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner med rosiglitazon.

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraterne nifedipine, ethinylestradiol eller norethisteron ved samtidig administration af rosiglitazon.

Glimepirid

Samtidig administration af glimepirid og andre lægemidler kan føre til, at glimepirids hypoglykæmiske virkning forstærkes eller nedsættes på en måde, som ikke er ønsket. På grund af dette bør andre lægemidler kun indtages med lægens viden eller efter dennes ordination.

Glimepirid metaboliseres af cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Metabolismen er kendt for at påvirkes af samtidig administration af CYP2C9 inducerende stoffer (f.eks. rifampicin) eller hæmmere (f.eks. fluconazol).

Resultater fra in vivo interaktionsforsøg rapporteret i litteraturen viser, at glimepirid AUC forstørres til det dobbelte af fluconazol, en af de mest potente CYP2C9-hæmmere.

På baggrund af erfaringer med glimepirid og andre sulfonylurinstoffer skal følgende interaktioner nævnes.

Hypoglykæmiske virkninger som resultat af den forstærkede hypoglykæmiske virkning kan opstå efter samtidig administration af glimepirid og f.eks.

fenylbutazon, azapropazon og oxyfenbutazon
insulin og perorale antidiabetika
metformin
salicylater og p-aminosalicylsyre
anabolske steroider og mandlige kønshormoner
chloramphenicol
kumarine antikoagulantia
fenfluramin
fibrater
ACE-hæmmere
fluoxetin
allupurinol
sympatolytika
cyclo-, tro- og iphosphamider

sulfinpyrazon
visse langtidsvirkende sulfonamider
tetracykliner
MAO-hæmmere
quinoloner
probenecid
miconazol
pentoxifyllin (høje parenterale doser)
tritoqualin
fluconazol

Glimepirids hypoglykæmiske virkning nedsættes med en deraf følgende ringere metabolisk kontrol, hvis glimepirid administreres samtidigt med lægemidler, som indeholder følgende aktive stoffer:

østrogener og gestagener
saluretika, thiazid-diuretika
thyreomimetika, glukokortikoider
feno-thiazinderivater, chlorpromazin
adrenalin og sympatikomimetika
nikotinsyre (høje doser) og nikotinsyrederivater
laksantia (langtidsbrug)
fenytoin, diazoxid
glucagon, barbiturater og rifampicin
acetozolamid

H₂-antagonister, beta-blokkere, klonidin og reserpin kan enten forstærke eller svække den blodsukkersænkende virkning.

Under behandling med sympatolytika som beta-blokker, klonidin, guanethidin og reserpin kan symptomerne på adrenerg modregulation reduceres eller helt mangle.

Indtagelse af alkohol kan forstærke eller svække glimepirids hypoglykæmiske virkning på uforudsigelig måde.

Glimepirid kan enten forstærke eller svække virkningen af kumarinderivater.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke prækliniske eller kliniske data om eksponering for AVAGLIM under graviditet eller amning.

Rosiglitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brug af de aktive substanser (rosiglitazon og glimepirid) hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksisitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

AVAGLIM bør derfor ikke anvendes ved graviditet og behandling med insulin anbefales. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandling med AVAGLIM seponeres.

Både rosiglitazon og glimepirid er påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. AVAGLIM skal derfor ikke anvendes af ammende kvinder (se afsnit 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog skal risikoen for hypoglykæmi tages i betragtning, når en patients kapacitet til at udføre opgaver, der kræver bedømmelsesformåen samt motoriske og kognitive evner (f.eks. bilkørsel) overvejes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne for hver af delkomponenterne i AVAGLIM er beskrevet nedenfor. En bivirkning vil kun være at finde under den faste dosiskombination, hvis den ikke er set under en af komponenterne i AVAGLIM, eller hvis bivirkningen forekommer i en højere frekvens end for den, der er opstillet for den enkelte komponent.

AVAGLIM

Data fra dobbeltblinde undersøgelser bekræfter, at bivirkningsprofilen for samtidig administration af rosiglitazon og glimepirid er identisk med den kombinerede bivirkningsprofil for de to stoffer. Begrænsede data for AVAGLIM er også konsistente med denne kombinerede bivirkningsprofil.

Rosiglitazon

Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkningerne fra hvert behandlingsregime er opstillet nedenfor efter organklasse og absolut frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline-karakteristika for patienterne. De frekvenskategorier, der blev tildelt bivirkningerne baseret på data fra kliniske undersøgelser, afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er angivet i en oversigt over kliniske undersøgelser med mere end 5000 patienter i behandling med rosiglitazon. Under hver organklasse er bivirkningerne stillet op efter faldende frekvens for det monoterapeutiske rosiglitazon-behandlingsregime. Under hver frekvensgruppering er bivirkningerne stillet op efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Frekvensen af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med rosiglitazon

Bivirkning	Frekvens af bivirkning efter behandlingsregime	
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med sulfonylurinstof
Blod og lymfesystem		
Anæmi	Almindelig	Almindelig
Leukopeni		Almindelig
Thrombocytopeni		Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Hypercholesterolæmi ¹	Almindelig	Almindelig
Hypertriglyceridæmi	Almindelig	Almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig	Almindelig
Øget appetit	Almindelig	Ikke almindelig
Hypoglykæmi		Meget almindelig
Nervesystemet		
Svimmelhed*		Almindelig
Hjerte		
Hjerteinsufficiens ²		Almindelig
Hjerteiskæmi ^{3*}	Almindelig	Almindelig
Mave-tarmkanalen		
Førstoppelse	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Frakturer ⁴	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Ødem	Almindelig	Meget almindelig

*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra data fra placebo-grupper fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

¹Hypercholesterolæmi blev rapporteret hos op til 5,3 % af de patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (oral mono- eller dobbelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet total kolesterol:HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel kunne behandlingen fortsættes.

²Der er set en stigning i antallet af hjertheinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinations- eller i tripel-kombinationsbehandling), og forekomsten er højere ved 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjertheinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med insulin (rosiglitazon gives for at understøtte insulinbehandling) er 2,4 % sammenlignet med 1,1 % for behandling med insulin alene. En placebokontrolleret, etårig undersøgelse af patienter, der lider af hjertheinsufficiens NYHA-klasse I-II, har vist en forværring eller mulig forværring af hjertheinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

³I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske undersøgelser var forekomsten af hændelser, der var associeret med hjertheiskæmi, højere for behandlingsregimer med rosiglitazon end for komparatorerne, der bestod af både aktive stoffer og placebo. Forekomsten var hhv. 2,00 % for rosiglitazon over for 1,53 % for komparatorerne [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensinterval (CI) 1,004 – 1,69)]. Risikoen var øget i de tilfælde, hvor rosiglitazon blev lagt oven i insulinbehandling, og hos patienter i nitratbehandling for iskæmisk hjerthesygdom. I en analyse opdateret med yderligere 10 undersøgelser, der opfyldte inklusionskriterierne, men som ikke var tilgængelige, da den oprindelige analyse blev foretaget, er der ikke statistisk forskel på forekomsten af hændelser, der typisk sættes i forbindelse med hjertheiskæmi, i behandlingsregimer med rosiglitazon, 2,21 %, og med kombinerede aktive og placebo-komparatorer, 2,08 [HR 1,098 (95 % CI 0,809 - 1,354)]. I en prospektiv undersøgelse af forekomsten af hjerthe-kar-sygdomme (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år) var de primære endepunkter, død eller indlæggelse pga. hjerthe-kar-sygdomme, lige hyppige hos de patienter, der fik rosiglitazon, og de patienter, der fik aktive komparatorer [HR 0,99 (95 % CI 0,85 - 1,16)]. I to andre prospektive, randomiserede, kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser (med 9.620 patienter, hver undersøgelse med en varighed på > 3 år), med sammenligning af rosiglitazon og andre godkendte perorale antidiabetika eller placebo, er den potentielle risiko for myokardieiskæmi hverken blevet be- eller afkræftet. Alt i alt kan der ikke drages nogen konklusion ud fra foreliggende oplysninger om risikoen for myokardieiskæmi.

Langtidsundersøgelser viser en øget forekomst af fraktur hos især kvindelige patienter, der tager rosiglitazon. I et monoterapistudie var forekomsten hos kvinder på rosiglitazon 9,3 % (2,7 patienter pr. 100 patientår) versus 5,1 % (1,5 patient pr. 100 patientår) kvinder på metformin eller 3,5 % (1,3 patient pr. 100 patientår) på glibenclamid. I en anden langtidsundersøgelse sås der øget forekomst af fraktur hos patienter i den kombinerede rosiglitazongruppe i sammenligning med den aktive kontrolgruppe [8,3 % versus 5,3 %, risikoratio 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Risikoen for fraktur så ud til at være større hos kvinder i forhold til kontrolgruppen [11,5 % versus 6,3 %, risikoratio 1,82 (95 % CI 1,26 - 1,97)] end hos mænd i forhold til kontrolgruppen [5,3 % versus 4,3 % (95 % CI 0,85 - 1,77)]. Yderligere data er nødvendige for at fastslå, om der er øget risiko for fraktur hos mænd efter en længere opfølgningsperiode. Hovedparten af frakturerne var i overekstremiteterne og de distale underekstremiteter (se afsnit 4.4).

I dobbeltblinde kliniske undersøgelser med rosiglitazon var forekomsten af stigninger i ALAT på mere end tre gange den øvre normale grænse af samme størrelse som ved placebo (0,2 %) og mindre end ved behandling med de lægemidler, som rosiglitazon blev sammenlignet med (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Forekomsten af alle bivirkninger relateret til lever- og galdesystemerne var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper, hvilket svarer placebo.

Post-marketing-data

I forlængelse af bivirkningsdata, der blev fundet i kliniske undersøgelser, er de data, der blev fundet efter markedsføring af rosiglitazon vist i tabellen nedenfor. Frekvensen er defineret som: Sjælden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000) herunder isolerede rapporter.

Tabel 2. Frekvensen af bivirkninger identificeret fra postmarketingdata med rosiglitazon

Bivirkning	Frekvens
Metabolisme og ernæring	
Hurtig og voldsom vægtøgning	Meget sjælden
Immunsystemet (se Sygdomme i hud og subkutane væv)	
Anafylaktisk reaktion	Meget sjælden
Øjne	
Maculaødem	Sjælden
Hjerte	
Kongestiv hjerterinsufficiens /lungeødem	Sjælden
Lever og galdeveje	
Nedsat leverfunktion, primært set ved forhøjede leverenzzymer ⁵	Sjælden
Hud og subkutane væv (se Immunsystemet)	
Angiødem	Meget sjælden
Hudreaktioner (for eksempel nældefeber, kløe, udslæt)	Meget sjælden

⁵Der er rapporteret sjældne tilfælde af forhøjede leverenzzymer og hepatocellulær dysfunktion. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om et fatalt udfald.

Glimepirid

Data fra kliniske undersøgelser og post-marketing-data

Tabel 3 viser de bivirkninger, der er baseret på erfaringer med glimepirid og andre sulfonylurinstoffer. Tabellen er opstillet efter organklasse og absolut frekvens. Frekvensen er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$) herunder isolerede rapporter).

Tabel 3. Frekvensen af glimepirid bivirkninger identificeret fra kliniske undersøgelser og post-marketingdata.

Bivirkning	Frekvens
Blod og lymfesystem	
Agranulocytose	Sjælden
Granulocytopeni	Sjælden
Pancytopeni	Sjælden
Hæmolytisk anæmi	Sjælden
Thrombocytopeni	Sjælden
Leukopeni	Sjælden
Erythrocytopeni	Sjælden
Immunsystemet⁶	
Allergisk vasculitis	Meget sjælden
Overfølsomhedsreaktioner ⁷	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	
Hypoglycæmi ⁸	Meget almindelig
Mave-tarmkanalen	
Opkastning	Meget sjælden
Diarre	Meget sjælden
Kvalme	Meget sjælden
Maveudspiling	Meget sjælden
Mavesmerter	Meget sjælden
Mavegener	Meget sjælden
Lever og galdeveje⁹	
Hepatitis ¹⁰	Meget sjælden
Nedsat leverfunktion (for eksempel cholestasis og gulsot)	Meget sjælden
Hud og subkutane væv¹¹	
Øget lysfølsomhed af huden	Meget sjælden
Undersøgelser	
Nedsat natriumniveau i serum	Meget sjælden

⁶Der kan forekomme krydsallergi med sulfonylurinstoffer, sulfonamider og beslægtede stoffer.

⁷Milde overfølsomhedsreaktioner kan udvikle sig til alvorlige reaktioner med dyspnø, blodtryksfald og nogle gange shock.

⁸Baseret på viden om andre sulfonylurinstoffer, kan hypoglykæmi være længerevarende. Sjældne hypoglykæmiske reaktioner kan forekomme øjeblikkeligt, og disse kan være alvorlige og er ikke altid lette at behandle.

⁹Der kan forekomme forhøjede niveauer af leverenzymmer.

¹⁰Hepatitis kan udvikle sig til leversvigt.

¹¹Der kan optræde overfølsomhedsreaktioner på huden, såsom kløe, udslæt og urticaria.

Som følge af ændringer i blodglucoseniveauet kan der forekomme forbigående synsforstyrrelser, specielt ved behandlingens start.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med AVAGLIM.

Der er begrænset datamateriale til rådighed i forbindelse med overdosering af rosiglitazon hos mennesker. I kliniske undersøgelser blandt frivillige er rosiglitazon blevet givet som enkeltdoser op til 20 mg og var godt tålt.

Efter indtagelse af en overdosis af sulfonylurinstoffer, herunder glimepirid, kan der optræde hypoglykæmi, som kan vare 12-72 timer, og som kan vende tilbage efter den indledende normalisering af blodglukose. Symptomerne kan optræde op til 24 timer efter indtagelse. Normalt anbefales derfor indlæggelse på hospital.

I tilfælde af overdosis anbefales det, at der gives støttende behandling, alt afhængig af patientens kliniske status. Rosiglitazon og glimepirid er begge i høj grad proteinbundet og fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD04

AVAGLIM kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: rosiglitazonmaleat, der hører til thiazolidinedionerne og glimepirid, der hører til sulfonylurinstofferne. Thiazolidinedionerne virker primært ved at reducere insulinresistens og sulfonylurinstofferne virker primært ved at stimulere insulinfrigivelsen fra β -cellerne i pankreas. En undersøgelse, der sammenlignede AVAGLIM med rosiglitazon eller glimepirid monoterapi, viste bedre glykæmisk kontrol med fastdosis kombinationen i forhold til monoterapi. Undersøgelsen viste ingen nye bivirkninger. Den kliniske undersøgelse, der understøtter denne fastdosis kombination, sammenlignede kun rosiglitazon og glimepirid med glimepirid monoterapi og ikke monoterapi med andre sulfonylurinstoffer.

Rosiglitazon

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved PPAR γ (peroxisomal proliferator aktiveret gamma) nuklearreceptor og hører hjemme i antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Det reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistens i fedtvæv, skeletmuskulatur og levervæv.

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller med type 2-diabetes. Herudover bevarede rosiglitazon β -cellefunktion, hvilket blev demonstreret af en stigning i antallet af de langerhanske øer og insulinindholdet. Rosiglitazon forhindrede dertil udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller af type 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller gav hypoglykæmi hos rotter og mus. Den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR γ udviste relativ høj potens i en glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke belyst fuldt ud.

I kliniske undersøgelser indtræder den glucosesænkende effekt langsomt. Den stiger til næsten maksimal reduktion i fastende plasmaglukose (FPG), hvilket er påviseligt efter ca. 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både fastende og postprandial glucose.

Rosiglitazon var associeret med vægtøgning. Mekanistiske undersøgelser har vist, at vægtøgningen overvejende skyldtes en stigning i subkutan fedt med mindsket visceralt og intra-hepatisk fedt.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reducerede rosiglitazon insulinresistens og forbedrede pankreatisk β -celle funktion. Forbedret glykæmisk kontrol var også associeret med et signifikant fald i

frie fedtsyrer. Som en konsekvens af forskellige, men komplementære virkningsmekanismer, resulterede kombinationsbehandling, med rosiglitazon og sulfonylurinstof eller metformin, i additiv effekt på glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I undersøgelser med en varighed på maksimum 3 år medførte rosiglitazon indgivet en eller to gange dagligt en vedvarende forbedring i glykæmisk kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt blev observeret hos overvægtige patienter. Et morbiditets/mortalitetsstudie er endnu ikke blevet tilendebragt med rosiglitazon, hvorfor langtidsfordelene associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke er blevet påvist.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 4-6 år (median varighed på 4 år), hvor rosiglitazon i doser på 4-8 mg/dag blev sammenlignet med metformin (500-2.000 mg/dag) og glibenclamid (2,5-15 mg/dag) hos 4.351 stofnaive patienter, der for nyligt var diagnosticeret (≤ 3 år) med type 2-diabetes. Rosiglitazon reducerede signifikant risikoen for monoterapisvigt (FPG $> 10,0$ mmol/l) med 63 % i forhold til glibenclamid (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68; CI 0,55-0,85) i studieforløbet (op til 72 måneders behandling). Dette betyder, at akkumulerede tilfælde af behandlingssvigt hos rosiglitazon-, metformin- og glibenclamidbehandlede patienter er henholdsvis 10,3 %, 14,8 % og 23,3 %. Henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % af patienterne i rosiglitazon-, glibenclamid- og metformingruppen trak sig ud af studiet af grunde, som ikke skyldtes monoterapisvigt. Betydningen af disse resultater for sygdomsprogressionen eller for mikrovaskulære eller makrovaskulære hændelser er endnu ikke blevet fastlagt (se afsnit 4.8). I dette studie var de observerede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for hver af behandlingerne, inklusive vedvarende vægtøgning ved rosiglitazon. Desuden observeredes en øget forekomst af knoglefrakturer hos kvinder i behandling med rosiglitazon (se afsnit 4.4 og 4.8).

RECORD var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder hjerteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af den randomiserede behandling ses herunder:

Randomiseret behandling†	Gennemsnitsdosis (SD) ved afslutning af randomiseret behandling
Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1995,5 (682,6) mg

* Identiske virksomme doser (dvs. ca. halv maksimumdosis) af andre SU (glibenclamid og glicazid).

† Patienter, der blev allokeret til behandling i kombination med den allerede givne behandling og med målbare data.

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt-hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet $p = 0,02$). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c fra baseline på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ($p < 0,0001$ mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en

reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ($p = 0,0083$ mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjerterinsufficiens (letal og ikkeletal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, dvs. 12,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

Glimepirid

Glimepirid er et hypoglykæmisk stof, der er aktivt peroralt, og som tilhører gruppen sulfonylurinstoffer. Det kan anvendes til behandling af ikke-insulinkrævende diabetes mellitus.

Glimepirid virker hovedsageligt ved at stimulere insulinfrigivelsen fra β -cellerne i pankreas. I lighed med andre sulfonylurinstoffer skyldes denne virkning en øget følsomhed for den fysiologiske glukosestimulation i pankreas β -celler. Glimepirid synes tillige at have en udtalt ekstrapankreatisk effekt, hvilket også hævdes for andre sulfonylurinstoffer.

Sulfonylurinstoffer regulerer insulinsekretionen ved at lukke den ATP-følsomme kaliumkanal i β -cellemembranen. Lukning af kaliumkanalen inducerer depolarisation af β -cellen og resulterer i en åbning af calciumkanalerne og en øget calcium-influx i cellen. Dette fører til insulinfrigivelse ved exocytose.

Glimepirid bindes med en høj frekvens til et membranprotein i β -cellen. Dette bindingsprotein er knyttet til den ATP-følsomme kaliumkanal, men er forskellig fra det almindelige sulfonylurinstofbindingssted.

Den ekstrapankreatiske virkning er f.eks. en øget insulinfølsomhed i de perifere væv og et fald i leverens insulinoptagelse.

Glimepirid øger antallet af glukosetransportmolekyler i muskel- og fedtcellernes plasmamembran meget hurtigt, hvilket resulterer i en stimuleret glukoseoptagelse.

Glimepirid øger aktiviteten af glycosylphosphatidylinositol-specifikt phospholipase C, som kan være korreleret med den lægemiddelinducerede lipogenese og glycogenese i isolerede fedt- og muskelceller. Glimepirid hæmmer leverens glukosedannelse ved at øge den intracellulære koncentration af fruktose-2,6-biphosphat, som hæmmer glukoneogenesen.

Den mindste, effektive perorale dosis er hos raske forsøgspersoner ca. 0,6 mg. Glimepirids virkning er dosisafhængig og reproducerbar. Det fysiologiske respons på akut fysisk træning, dvs. reduceret insulinsekretion, fortsætter under glimepiridbehandling.

Der var ingen signifikant forskel i virkningen, hvad enten glimepirid blev givet 30 min. før eller kort før et måltid. En enkelt dosis giver hos diabetikere en god metabolisk kontrol i 24 timer.

Selv om glimepirids hydroxymetabolit gav et lille men signifikant fald i serumglukose, er denne metabolit kun ansvarlig for en mindre del af den totale virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

AVAGLIM

Enkelte perorale doser af glimepirid i 14 raske voksne personer havde ingen klinisk signifikant effekt på steady-state farmakokinetikken for rosiglitazon. Ingen klinisk signifikant reduktion i glimepirid AUC og $C_{\max}$ blev observeret efter gentagne doser af rosiglitazon i 8 dage hos raske voksne personer.

I bioækvivalensundersøgelser fandtes under faste at AUC og $C_{\max}$ for rosiglitazon og AUC for glimepirid efter enkeltdoser 4 mg/4 mg kombinationstablet var bioækvivalent med samtidig administration af rosiglitazon 4 mg og glimepirid 4 mg.

Under fødeindtagelse var hyppighed og omfang af absorptionen af kombinationen af rosiglitazon-glimepirid 4 mg/4 mg ækvivalent med samtidig administration af 4 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid. Administration af 4 mg/4 mg kombinationen med samtidig fødeindtagelse førte til en stigning i eksponeringen med glimepirid sammenlignet med fastende administration. Glimepirid AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$ og $C_{\max}$ blev i gennemsnit forøget med henholdsvis 30 %, 19 % og 55 %. $C_{\max}$ for rosiglitazon blev formindsket med 32 % ved samtidig fødeindtagelse.

AUC og $C_{\max}$ for glimepirid forøgedes dosisproportionalt efter administration af rosiglitazon-glimepirid 4 mg/1mg, 4 mg/2 mg og 4 mg/4 mg.

Følgende angivelser henviser til de farmakokinetiske egenskaber for de to enkelte aktive delkomponenter i AVAGLIM.

Rosiglitazon

Absorption

Rosiglitazons absolutte biotilgængelighed efter både en 4 mg og 8 mg oral dosis er ca. 99 %. Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses ca. 1 time efter administration. Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

Administration af rosiglitazon sammen med fødevarer resulterede ikke i nogen ændring i den generelle optagelse (AUC), selvom der sås et svagt fald i $C_{\max}$ (cirka 20 % til 28 %) og en forsinkelse i $t_{\max}$ (ca. 1,75 time) sammenlignet med administration i fastende tilstand. Disse små variationer er ikke klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt at indgive rosiglitazon på et bestemt tidspunkt i relation til måltider. Absorption af rosiglitazon påvirkes ikke ved stigninger i gastrisk pH.

Distribution

Rosiglitazons distributionsvolumen er ca. 14 liter hos raske frivillige. Rosiglitazons plasma-proteinbinding er høj (ca. 99,8 %) og påvirkes ikke af koncentration eller alder. Proteinbindingen af den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) er meget høj (>99.99 %).

Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og ingen oprindelig del udskilles uændret. Metabolismen sker primært gennem N-demetylering og hydroxylering, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesker, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller for specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III undersøgelser omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

In vitro-undersøgelser har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP2C9.

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er sandsynligheden for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymers lille. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC_{50} 8 μ M) og lav inhibition af CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (se afsnit 4.5). En *in vivo* interaktionsundersøgelse med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

Elimination

Total plasmaclearance af rosiglitazon er omkring 3 liter/time, og den endelige halveringstid er ca. 3-4 timer. Der er ikke set uventet akkumulering af rosiglitazon ved en dosering på en eller to gange dagligt. Udskillelse sker primært i urinen med ca. 2/3, og gennem fæces med ca. 25 % af doseringen. Intet intakt lægemiddel udskilles i urin eller fæces. Den endelige halveringstid for radioaktivitet var omkring 130 timer, hvilket indikerede en meget langsom elimination af metabolitter. Akkumulering af metabolitterne i plasma kan forventes efter gentagen dosering, specielt hvad angår den hyppigste metabolit (para-hydroxy-sulfat), hvor en 8-dobling kan forventes.

Glimepirid

Absorption

Efter peroral administration absorberes glimepirid fuldstændig (100 %) fra mavetarmkanalen.

Undersøgelser med enkelte doser hos normale personer og med flere doser hos personer med type 2-diabetes mellitus har vist signifikant absorption af glimepirid 1 time efter administration og $C_{\max}$ ca. 2,5 time efter administration. Der er lineær sammenhæng mellem dosis og $C_{\max}$ og dosis og AUC.

Distribution

Efter intravenøs dosering hos normale personer er fordelingsvolumen ca. 8,8 liter (113 ml/kg) og den totale clearance er 48 ml/min. Proteinbindingen var højere end 99,5 %.

Metabolisme

Glimepirid metaboliseres fuldstændig ved hjælp af oxidativ biotransformation både efter intravenøs indgivelse og efter peroral indtagelse. De vigtigste metabolitter er et cyklohexylhydroxymethyl derivat (M1) og et carboxyderivat (M2). CYP2C9 har vist sig at være involveret i metabolismen af glimepirid til M1. M1 metaboliseres yderligere til M2 af et cytosolisk enzym. M1, men ikke M2, besidder ca. 1/3 af den farmakologiske aktivitet sammenlignet med det uomdannede stof. Den kliniske signifikans for den glukosesænkende effekt af M1 er uvis.

Elimination

Halveringstiden for glimepirid er ca. 5-8 timer. Ved peroral indgivelse af ^{14}C -glimepirid blev ca. 60 % af den totale radioaktivitet genvundet i urinen efter 7 dage, og M1 (fremherskende) og M2 udgjorde 80 til 90 % af det, der blev genvundet i urinen. Ca. 40 % af radioaktiviteten blev genvundet i fæces, og M1 og M2 (fremherskende) udgjorde 70 % af det i fæces genvundne. Uomdannet stof blev ikke genfundet i urin. Efter intravenøs indgift i patienter observeredes ingen udskillelse af hverken glimepirid eller M1 metabolitten via galdevejene.

Specielle populationer

Køn: I den farmakokinetiske analyse med poollet population sås ingen klar forskel i rosiglitazons farmakokinetik hos kvinder og mænd.

Ældre: I den farmakokinetiske analyse med poollet population havde alder ingen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

Nedsat leverfunktion: Hos cirrhotiske patienter med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion, var ubundet $C_{\max}$ og AUC 2-3 gange højere end hos normale personer. Den interpersonelle variation var stor med en 7-fold forskel i ubundet AUC mellem patienterne. Ingen tilstrækkelige farmakokinetiske undersøgelser af glimepirid er udført hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør AVAGLIM ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

Nyreinsufficiens: Der ses ingen klinisk signifikante forskelle i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nyresvigt eller terminal nyresygdom i kronisk dialyse. Der er ingen data fra behandling med glimepirid hos patienter i dialyse (se afsnit 4.3).

En flerdosis titreringsundersøgelse med glimepirid inkluderende 16 patienter med type 2-diabetes mellitus og nyresvigt blev udført. Dosis strakte sig fra 1 til 8 mg daglig i 3 måneder. Undersøgelsen viste, at alle patienter med kreatininklearance < 22 ml/min havde tilstrækkelig kontrol over deres glukoseniveauer med et behandlingsregime på 1 mg dagligt (se afsnit 4.2 og 4.4)

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreundersøgelser med kombinationen af stoffer i AVAGLIM. De følgende data er baseret på baggrund af undersøgelser med rosiglitazon og glimepirid individuelt.

Rosiglitazon

Bivirkninger observeret i dyrestudier med mulig relevans for klinisk brug var følgende: En stigning i plasmavolumen ledsaget af et fald i parametre vedrørende røde blodlegemer samt en stigning i hjertevægten. Stigning i levervægten, plasma ALAT (kun hos hunde) og fedtvæv observeredes også. Lignende effekter er blevet observeret med andre thiazolidinedioner.

I reproduktionstoxicitetsstudier var administration af rosiglitazon til rotter i anden halvdel af drægtighedsperioden forbundet med fosterdød og forsinket fosterudvikling. Desuden hæmmede rosiglitazon den østradiol syntese og progesteronsyntesen i ovarierne og sænkede plasmaniveauet af disse hormoner, hvilket indvirkede på brunst/menstruationscyklus og fertilitet (se afsnit 4.4).

I en dyremodel for familiær adenomatøs polyposis (FAP) gav behandling med rosiglitazon i doser på 200 gange den farmakologiske aktive dosis anledning til forøget tumormangfoldighed i colon. Relevansen af denne observation er ukendt. Rosiglitazon fremmede dog differentiering og ændring af mutagene ændringer i humane coloncancer-celler *in vitro*. Desuden fandtes rosiglitazon ikke gentoxisk i en række *in vivo* og *in vitro* genotoxicitetsundersøgelser, og der var ikke nogen evidens på colontumorer i livstidsundersøgelser af rosiglitazon hos to gnaverarter.

Glimepirid

Ved doser, som langt overstiger terapeutiske doser til mennesker, er der præklinisk fundet virkninger, som anses for at have ringe klinisk relevans eller som skyldes den farmakodynamiske virkning (hypoglykæmi) af produktet. Disse observationer er baseret på konventionelle farmakologiske sikkerhedsundersøgelser, gentagen dosis-toxicitet, genotoxicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoxicitetsstudier. Undersøgelser af udvikling af fostre og den pre- og postnatale udvikling viste øjenmisdannelse, skeletanomalier, aborter og forhøjet hyppighed af fosterdød.

Reproduktionstoksiske fund er muligvis relateret til glimepirids farmakodynamiske virkning. Glimepirid udskilles i modermælk hos diegivende rotter. Højer doser givet til moderrotter er skyld i hypoglykæmi hos diende unge rotter (se afsnit 4.6)

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

8/4

Tabletter:

Natriumstivelsesglycolat (Type A)

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Jernoxid rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/PVDC/aluminium). Pakninger med 14, 28, 56, 84 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/349/005-008
EU/1/06/349/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

27. juni 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet, som beskrevet i version 7.2 i Modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer, før produktet kommer på markedet, og så længe produktet er markedsført.

Risikohåndteringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de studier og lægemiddelovervågningsaktiviteter, der er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen, som aftalt i version 4 af Risikohåndteringsplanen (RMP) anført i modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og i efterfølgende opdateringer af RMP, godkendt af CHMP.

Som angivet i CHMP's retningslinjer for risikohåndteringssystemer for humane lægemidler skal en opdateret RMP indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdatering (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Yderligere skal der indsendes en opdateret RMP:

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på nuværende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter inden for 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- efter anmodning fra EMEA.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 4 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
112 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Følg altid lægens anvisninger
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/349/001 14 tabletter
EU/1/06/349/002 28 tabletter
EU/1/06/349/003 56 tabletter
EU/1/06/349/004 112 tabletter
EU/1/06/349/009 84 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avaglim 4 mg/4 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 8 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
112 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Følg altid lægens anvisninger
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/349/005 14 tabletter
EU/1/06/349/006 28 tabletter
EU/1/06/349/007 56 tabletter
EU/1/06/349/008 112 tabletter
EU/1/06/349/010 84 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avaglim 8 mg/4 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

AVAGLIM 4 mg/4 mg, filmoovertrukne tabletter

AVAGLIM 8 mg/4 mg, filmoovertrukne tabletter

rosiglitazon/glimepirid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- **Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.**
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Avaglim til dig personligt. Lad derfor være med at give Avaglim til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- **Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.**

Oversigt over indlægssedlen:

1. **Virkning og anvendelse**
2. **Det skal du vide, før du begynder at tage Avaglim**
3. **Sådan skal du tage Avaglim**
4. **Bivirkninger**
5. **Opbevaring**
6. **Yderligere oplysninger**

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Avaglim-tabletter er en kombination af to forskellige lægemidler kaldet *rosiglitazon* og *glimepirid*. Disse to lægemidler bruges til at behandle **type 2-diabetes**.

Personer med type 2-diabetes producerer ikke nok insulin (et hormon som regulerer blodsukkeret) eller reagerer ikke normalt på den insulin, som deres krop producerer. Rosiglitazon og glimepirid virker i fællesskab således, at din krop bedre kan udnytte den insulin, den producerer. Dette hjælper med til at sænke dit blodsukker til et normalt niveau.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AVAGLIM

Det er vigtigt, at du følger din læges råd om diæt og levestil. Dette vil sammen med Avaglim hjælpe med til at holde din diabetes under kontrol.

Tag ikke Avaglim:

- **hvis du er overfølsom (allergisk)** over for rosiglitazon, glimepirid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Avaglim (se afsnit 6) eller over for sulfonylurinstoffer (såsom *glibenclamid*) eller sulfonamider
- **hvis du har haft et hjertetilfælde eller alvorlige hjertekramper**, som behandles på hospital
- **hvis du har en hjertelidelse** eller tidligere har haft det
- **hvis du har en leversygdom**
- **hvis du har haft diabetisk ketoacidose** (en komplikation til diabetes, der medfører hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning)
- **hvis du har en alvorlig nyresygdom**
- **hvis du har type 1-diabetes**. Dette vil kræve anden behandling.

➔ **Tal med din læge, hvis du mener nogen af disse gælder for dig. Tag ikke Avaglim.**

Vær ekstra forsigtig med at tage Avaglim

Avaglim bør ikke anvendes af personer under 18 år, da sikkerheden og virkningen er ukendt hos denne patientgruppe.

Hvis du har angina (brystsmerter) eller perifer arteriel sygdom (nedsat blodomløb i benene):

➔ **Tal med din læge.** Det er ikke sikkert, at Avaglim er den rigtige behandling til dig.

Hæmolytisk anæmi: Hvis du har en arvelig sygdom, hvor dine røde blodlegemer ikke producerer tilstrækkeligt af enzymet G6PD, kan Avaglim forårsage en for hurtig nedbrydning af dine røde blodlegemer (*hæmolytisk anæmi*).

➔ **Tal med din læge**, hvis dette gælder for dig. Det er ikke sikkert, at Avaglim er den rigtige behandling til dig.

Vær opmærksom på

Avaglim kan, ligesom andre lægemidler til behandling af diabetes, forværre eksisterende tilstande eller forårsage alvorlige bivirkninger. For at mindste risikoen for problemer, skal du være særlig opmærksom på visse symptomer, mens du tager Avaglim. Se "*Bivirkninger du skal være opmærksom på*" i afsnit 4.

Ægløsning

Kvinder, som er infertile på grund af polycystisk ovariesyndrom, skal være opmærksomme på, at ægløsningen kan blive genetableret under behandling med Avaglim. Hvis dette er tilfældet for dig, skal du bruge prævention for at undgå graviditet (se "*Graviditet og amning*" senere i afsnit 2).

Blodprøver

Avaglim kan medføre at antallet af nogle typer blodlegemer falder. Du bør regelmæssigt få taget blodprøver af din læge, mens du er i behandling med Avaglim.

Kontrol af din nyrefunktion

Hvis du har en nyresygdom eller hvis du er over 65 år, bør du få tjekket din nyrefunktion, mens du er i behandling med Avaglim.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har brugt det for nylig eller hvis du starter med at tage ny medicin. Dette gælder også naturmedicin og anden medicin, som ikke er købt på recept.

Mange lægemidler og alkohol kan påvirke den blodsukkersænkende effekt af Avaglim. Dit blodsukker kan blive for højt eller for lavt (se "*Lavt blodsukker*" i afsnit 4). Specielt forventes det, at følgende lægemidler vil påvirke dit blodsukker:

- gemfibrozil (anvendes til at **sænke kolesterol**)
- rifampicin (anvendes til at behandle **tuberkulose** og andre infektioner)
- fluconazol (anvendes til at behandle **svampeinfektioner**).

➔ **Fortæl det til din læge eller på apoteket**, hvis du mener, at du ikke får effekt af Avaglim. Dette gælder specielt, hvis du også tager andre lægemidler. Din dosis skal måske ændres eller der bør ske en ændring i den medicin, du allerede anvender.

Nogle lægemidler til behandling af **forhøjet blodtryk** (såsom beta-blokkere, clonidin, guanethidin eller reserpin) kan sløre advarselssignaler på for lavt blodsukker (svedtendens og hurtig uregelmæssig hjertebanken).

➔ **Få tjekket dit blodsukker** regelmæssigt, **selvom du føler dig rask**. Dette er særligt vigtigt, hvis du tager ovenstående blodtrykssænkende medicin.

Avaglim kan også forstærke eller formindske effekten af medicin til **forebyggelse af blodpropper** (antikoagulanter såsom warfarin)

➔ **Fortæl det til din læge eller på apoteket**, hvis du tager antikoagulanter.

Graviditet og amning

- **Avaglim bør ikke anvendes under graviditet.** Hvis du er gravid, eller der er mulighed for at du kan være det, skal du fortælle det til din læge.
- **Du må ikke amme**, mens du tager Avaglim. Indholdsstofferne kan blive udskilt i modermælken og skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Avaglim kan gøre dig svimmel eller medføre at dit blodsukker falder til under det normale niveau (se ”Lavt blodsukker” i afsnit 4).

➔ **Kør ikke og brug ikke maskiner**, medmindre du føler dig rask.

Avaglim indeholder Lactose

Avaglim-tabletter indeholder en lille mængde lactose. Patienter, som ikke kan tåle lactose eller som har en sjælden arvelig sygdom med galactoseintolerans, som har Lapps laktase mangel eller glucose-galactose malabsorption, **bør ikke anvende dette lægemiddel.**

3. SÅDAN SKAL DU TAGE AVAGLIM

Tag altid Avaglim-tabletter nøjagtigt efter lægens anvisning. Tag ikke mere end lægen har anbefalet. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Hvor meget skal du tage

Den sædvanlige startdosis er en tablet (4 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid) en gang dagligt.

Efter 8 uger kan din læge vurdere, at din dosis skal øges. Den maksimale dosis er en tablet (8 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid) en gang dagligt.

Sådan skal du tage

Synk tabletterne med vand.

Det er bedst at tage Avaglim sammen med et måltid eller umiddelbart før et måltid (gerne det første hovedmåltid på dagen).

Tag tabletterne på samme tidspunkt hver dag og følg din læges råd om diæt.

Hvis du har taget for meget Avaglim

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du kommer til at tage for mange tabletter. Der kan være risiko for, at du får for lavt blodsukker, som kan kræve hospitalsbehandling.

Hvis du har glemt at tage Avaglim

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag blot næste tablet på det planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Avaglim

Tag Avaglim så længe som lægen anbefaler det. Hvis du holder op med at tage Avaglim, vil dit blodsukker ikke længere være under kontrol, og du kan blive utilpas. Tal med din læge, hvis du ønsker at stoppe behandlingen.

4. BIVIRKNINGER

Avaglim kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger du skal være opmærksom på

Allergiske reaktioner: Disse forekommer meget sjældent hos personer, som tager Avaglim.

Symptomerne omfatter:

- hævet og kløende udslæt (*nældefeber*)
- hævelse, nogen gange af ansigt eller mund (*angioødem*), hvilket kan medføre vejrtrækningsproblemer
- kollaps.

➔ **Kontakt straks en læge**, hvis du får nogen af disse symptomer. **Stop med at tage Avaglim.**

Væskeophobning og hjerteinsufficiens: Avaglim kan være årsag til, at der ophobes væske i din krop, hvilket medfører hævelse og vægtøgning. Ekstra kropsvæske kan forværre eksisterende hjertelidelser eller medføre hjerteinsufficiens. Risikoen er større, hvis du også tager andre lægemidler til behandling af din diabetes (såsom insulin), hvis du har nyreproblemer eller hvis du er over 65 år. **Tjek din vægt jævnligt. Hvis den pludselig stiger, skal du fortælle det til din læge.** Symptomerne på hjerteinsufficiens omfatter:

- åndenød og opvågnen i løbet af natten pga. åndenød
- hurtig træthed efter let fysisk aktivitet såsom gang
- hurtig vægtøgning
- hævede ankler eller fødder.

➔ **Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt**, hvis du får nogen af disse symptomer – både hvis symptomerne forekommer for første gang eller hvis de bliver værre.

Lavt blodsukker (*hypoglykæmi*): Særlige forhold gør dig mere udsat for at få for lavt blodsukker, mens du er i behandling med Avaglim. Disse er følgende:

- samtidig brug af andre lægemidler til behandling af diabetes
- nyresygdom
- lav kropsvægt eller fejlnæring
- stressede situationer (såsom traume, operation eller infektioner)

De første symptomer på lavt blodsukker er:

- rysten, sved, besvimelse
- nervøsitet, hjertebanken
- sult.

Symptomerne kan blive alvorlige og medføre forvirring og bevidstløshed.

➔ **Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt**, hvis du får nogen af disse symptomer. Måske skal dosis af dine lægemidler nedsættes.

Leverproblemer: Inden og i løbet af behandlingen med Avaglim, vil din læge tage blodprøver for at tjekke din leverfunktion. Følgende symptomer kan være tegn på leverproblemer:

- kvalme og opkastning
- mavesmerter
- appetitløshed
- mørk urin.

➔ **Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt**, hvis du får disse symptomer.

Øjenlidelser: Diabetespatienter kan opleve problemer i form af hævelse af retina i det bagerste af øjet, hvilket kan medføre synsforstyrrelser (maculaødem). Nye tilfælde eller forværring af maculaødem er i enkelte tilfælde set hos patienter i behandling med Avaglim og tilsvarende lægemidler.

➔ **Tal med lægen**, hvis du har bekymringer vedrørende dit syn.

Knoglebrud: Knoglebrud kan forekomme hos patienter med diabetes. Risikoen er større hos især kvinder, der har taget rosiglitazon i mere end et år. Det mest almindelige er brud i fødderne, hænderne og armene.

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan påvirke **mere end 1 ud af 10** patienter:

- lavere blodsukker end normalt (*hypoglykæmi*)
- hævelse (*ødem*) på grund af væskeophobning.

Almindelige bivirkninger

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 10** patienter:

- brystmerter (*angina*)
- hjerteinsufficiens
- knoglebrud
- øget vægt, øget appetit
- svimmelhed
- forstoppelse
- fald i antallet af blodlegemer (*anæmi*), herunder hvide blodlegemer (*leukopeni*) og blodlegemer der har en koagulerende virkning (*thrombocytopeni*)
- lille stigning af kolesterol i blodet, øget fedtindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 1.000** patienter:

- væske i lungerne (*lungeødem*) som kan forårsage stakåndethed
- hævelse af retina i det bagerste af øjet (*maculaødem*)
- fald i antallet af røde blodlegemer eller fald i antallet af en speciel type hvide blodlegemer (*granulocytopeni*), som kan være alvorlig (*agranulocytose*), fald i antallet af alle typer blodlegemer (*pancytopeni*)
- nedsat leverfunktion (*forhøjede leverenzym*er).

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 10.000** patienter:

- allergiske reaktioner, betændelse af blodkar (*allergisk vaskulit*)
- øget følsomhed over for sollys med udslæt til følge
- leverbetændelse (*hepatitis*), gulfarvning af huden (*gulsot*)
- hurtig og voldsom vægtøgning på grund af væskeophobning
- mavesmerter, oppustethed, kvalme, opkastning og diarré
- nedsat mængde af natrium i blodet.

Hvis du får bivirkninger

➔ **Tal med lægen eller apoteket**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Avaglim efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Avaglim indeholder

De aktive stoffer er rosiglitazon og glimepirid. Avaglim findes i forskellige styrker. En tablet indeholder enten: 4 mg eller 8 mg rosiglitazon og 4 mg glimepirid.

De øvrige indholdsstoffer er natriumstivelsesglycollat (type A), hypromellose (E464), mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), lactosemonohydrat, magnesiumstearat, titandioxid (E171), macrogol 400, sort og/eller rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Avaglim 4 mg/4 mg er lyserøde, afrundede trekantede tabletter. De er præget "gsk" på den ene side og "4/4" på den anden.

Avaglim 8 mg/4 mg er røde, afrundede trekantede tabletter. De er præget "gsk" på den ene side og "8/4" på den anden.

Tabletterne findes i blisterpakninger indeholdende 14, 28, 56, 84 og 112 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK.

Fremstiller: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spanien.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Avaglim, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Du kan finde yderligere information om Avaglim på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>