

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVAGLIM 4 mg/4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat entsprechend 4 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid.

Sonstiger Bestandteil:

- enthält Lactose (etwa 104 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosa, abgerundete, dreieckige Filmtablette, die auf einer Seite mit der Prägung „gsk“ und auf der anderen Seite mit „4/4“ versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVAGLIM ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in optimaler Dosierung unzureichend eingestellt ist, und für die eine Behandlung mit Metformin wegen bestehender Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit AVAGLIM sollte für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Bevor eine Therapie mit AVAGLIM begonnen wird, sollte eine genaue medizinische Untersuchung erfolgen, um das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie einschätzen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

AVAGLIM sollte einmal täglich kurz vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden (üblicherweise bei der ersten Hauptmahlzeit des Tages). Wenn eine Einnahme vergessen wurde, darf die folgende Dosis nicht erhöht werden.

Für Patienten, die mit einer Glimepirid-Monotherapie unzureichend eingestellt sind (üblicherweise 4 mg). Es sollte eine Einzelgabe der Einzelkomponenten erwogen werden, bevor der Patient auf AVAGLIM umgestellt wird. Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Glimepirid-Monotherapie auf AVAGLIM erwogen werden. Die Anfangsdosis beträgt 4 mg/Tag Rosiglitazon plus 4 mg/Tag Glimepirid (gegeben als eine Tablette AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Patienten, deren Blutzuckerkontrolle ungenügend ist, obwohl sie mindestens die halbe Maximaldosis einer anderen Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhalten (ausgenommen Chlorpropamid, siehe Abschnitt 4.4). Rosiglitazon 4 mg sollte gleichzeitig mit der bereits verordneten Dosis des Sulfonylharnstoffs eingenommen werden. Sobald mit diesen Dosierungen eine stabile Blutzuckereinstellung erreicht ist, kann AVAGLIM mit der Startdosis von 4 mg Rosiglitazon/4 mg Glimepirid einmal täglich eingenommen werden.

AVAGLIM kann die gleichzeitige Einnahme eines Sulfonylharnstoffs und Rosiglitazon in einer bestehenden oralen Zweifachtherapie ersetzen. Voraussetzung dafür ist, dass der Patient mindestens die halbe Maximaldosis des Sulfonylharnstoffs erhalten hat.

Die Dosis der Rosiglitazonkomponente kann nach 8 Wochen erhöht werden, falls dies erforderlich ist. Die empfohlene maximale Dosis beträgt 8 mg Rosiglitazon/4 mg Glimepirid (gegeben als eine Tablette AVAGLIM 8 mg/4 mg, einmal täglich). Eine Steigerung der Rosiglitazonkomponente auf 8 mg/Tag sollte vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention einschätzen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Falls Symptome einer Hypoglykämie auftreten, sollte der Patient die Einzelkomponenten wieder getrennt einnehmen und die Glimepiriddosierung entsprechend angepasst werden.

Ältere Patienten

Da bei älteren Patienten die Möglichkeit einer verminderten Nierenfunktion besteht, sollten der Beginn und die Aufrechterhaltung der Therapie mit AVAGLIM wegen einer erhöhten Hypoglykämie-Gefahr unter engmaschiger medizinischer Kontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 30 bis 80 ml/min):

- Patienten, die von einer Therapie mit anderen Sulfonylharnstoffen als Glimepirid auf AVAGLIM wechseln, können einem erhöhten Risiko einer Hypoglykämie ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Eine angemessene Überwachung wird empfohlen.

AVAGLIM ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min, siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

AVAGLIM ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

AVAGLIM wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da bisher für diese Altersgruppe keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

AVAGLIM ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- Leberfunktionsstörungen
- schwerer Nierenfunktionsstörung, z. B. Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min (einschließlich Dialyse)
- Insulin-abhängigem Diabetes
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Koma.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

AVAGLIM ist nicht zur Kombination mit Metformin indiziert und sollte daher nicht in einer oralen Dreifachtherapie bei Diabetes eingesetzt werden.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf AVAGLIM oder die beiden einzelnen Wirkstoffe (Rosiglitazon und Glimepirid).

Hypoglykämie

Bei Patienten, die AVAGLIM erhalten, können einem dosisabhängigen Risiko einer Hypoglykämie ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit Rosiglitazon und Chlorpropamid erhalten, nicht auf AVAGLIM umgestellt werden, da Chlorpropamid eine lange Halbwertszeit besitzt, die zu einem erhöhten Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Falls Risikofaktoren für eine Hypoglykämie vorliegen (einschließlich Nierenfunktionsstörung, geringes Körpergewicht, Unterernährung, gleichzeitige Anwendung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn sich der Lebensstil des Patienten ändert) kann es notwendig sein, zur Einzelgabe der Substanzen zurückzukehren und die Glimperiddosis herabzusetzen. Ein Wechsel zu Insulin sollte bei besonderen Stress-Situationen erwogen werden (z. B. bei einem Trauma, Operationen, Infektionen).

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können Flüssigkeitsretention verursachen, wodurch Anzeichen oder Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz verschlimmert oder ausgelöst werden können. Rosiglitazon kann zu einer dosisabhängigen Flüssigkeitsretention führen. Der mögliche Beitrag der Flüssigkeitsretention zur Gewichtszunahme sollte im Einzelfall bewertet werden, da eine schnelle und übermäßige Gewichtszunahme sehr selten als Zeichen einer Flüssigkeitsretention berichtet wurde. Alle Patienten, besonders diejenigen, die eine begleitende Insulintherapie erhalten, die ein Risiko für Herzinsuffizienz oder eine verminderte kardiale Leistungsreserve haben, sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, einschließlich einer Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz beobachtet werden. Rosiglitazon ist abzusetzen, wenn eine Verschlechterung der Herzfunktion auftritt.

Häufiger berichtet wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte; Ödeme und Herzinsuffizienz traten auch häufiger auf bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten aufgrund von begrenzten Erfahrungen in dieser Altersgruppe. Da NSAR und Rosiglitazon zu einer Flüssigkeitsretention führen können, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko einer Ödembildung erhöhen.

Kombination mit Insulin

In klinischen Prüfungen ist eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet worden, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde. Insulin und Rosiglitazon stehen beide mit Flüssigkeitsretention in Zusammenhang, eine gleichzeitige Anwendung könnte das Risiko von Ödemen und einer ischämischen Herzerkrankung erhöhen. Insulin sollte nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie angewendet werden.

Myokardiale Ischämie

Eine retrospektive Analyse von Daten aus 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien zeigte, dass die Behandlung mit Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko von myokardialen ischämischen Ereignissen verbunden sein könnte. Allerdings sind die verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko kardialer Ischämien in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und /oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor. Deshalb wird, als Vorsichtsmaßnahme, die Anwendung von Rosiglitazon bei diesen Patienten nicht empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde nicht im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Anbetracht des Risikos, dass diese Patienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, sollte eine Therapie nicht bei Patienten begonnen werden, die ein akutes koronares Ereignis haben und während einer akuten Phase sollte Rosiglitazon abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung der Leberfunktion

Nach der Markteinführung von Rosiglitazon wurde in Anwendungsbeobachtungen über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit AVAGLIM und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die AVAGLIM-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzym Spiegel (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der Rosiglitazon-Therapie auf mehr als das 3fache der oberen Grenze des Normalbereichs ansteigen, sollen die Leberenzym Spiegel so bald wie möglich erneut bestimmt werden. Wenn die ALT-Spiegel auf mehr als dem 3fachen der oberen Normgrenze verbleiben, ist die Behandlung zu beenden. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die eine Funktionsstörung der Leber vermuten lassen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Urin, müssen die Leberenzyme überprüft werden. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Patienten mit AVAGLIM fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Bei Auftreten eines Ikterus ist die Therapie mit diesem Arzneimittel zu beenden.

Augenerkrankungen

Nach Markteinführung wurde über erstmaliges Auftreten oder eine Verschlechterung eines Diabetes-bedingten Makulaödems mit verminderter Sehschärfe in Zusammenhang mit Thiazolidindion-Derivaten, einschließlich Rosiglitazon, berichtet. Viele dieser Patienten berichteten über gleichzeitig auftretende periphere Ödeme. Es ist unklar, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Rosiglitazon und dem Makulaödem gibt. Die behandelnden Ärzte sollten jedoch die Möglichkeit eines Makulaödems in Betracht ziehen, wenn Patienten über Beeinträchtigungen in der Sehschärfe berichten. Eine Überweisung an einen Augenarzt sollte in diesem Fall erwogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer schwach bis mäßig ausgeprägten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) kann ein erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Eine angemessene Überwachung wird empfohlen.

Prämenopausale anovulatorische Frauen

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Rosiglitazon behandelt. Obwohl in präklinischen Studien ein hormonelles Ungleichgewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, beobachtet. Als eine Folge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit kann bei durch Insulin-Resistenz anovulatorischen Patientinnen wieder eine Ovulation ausgelöst werden. Patientinnen sollten sich des Risikos einer Schwangerschaft bewusst sein (siehe Abschnitt 4.6).

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Rosiglitazon wurde eine Zunahme des Körpergewichtes nachgewiesen, die in Kombination mit Insulin noch verstärkt wurde. Das Körpergewicht soll deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzinsuffizienz einhergehen könnte.

Hämatologische Veränderungen

Die Behandlung mit Rosiglitazon ist mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobinwerte verbunden. Bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten vor Behandlungsbeginn besteht während der Behandlung mit AVAGLIM ein erhöhtes Risiko einer Anämie.

Während der Behandlung mit AVAGLIM ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes (besonders der Leukozyten und Thrombozyten) erforderlich.

Bei Patienten, die unter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel leiden, kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zu einer hämolytischen Anämie führen. Da Glimepirid zur chemischen Klasse der

Sulfonylharnstoffe gehört, sollten Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase -Mangel mit Vorsicht behandelt und eine alternative Behandlung ohne Sulfonylharnstoff erwogen werden.

Knochenerkrankungen

Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Frakturen trat in den oberen und distalen unteren Extremitäten auf. Bei Frauen wurde diese erhöhte Häufigkeit nach einem Jahr der Behandlung festgestellt und blieb während der Langzeitbehandlung bestehen. Das Frakturrisiko sollte bei Patienten, besonders bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt werden, berücksichtigt werden.

Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Rosiglitazon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe mit CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin). Glimepirid sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe mit CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig durchgeführt werden. Eine Dosisanpassung von AVAGLIM innerhalb der empfohlenen Dosierungsanweisung oder Änderungen in der Diabetestherapie sollten erwogen werden.

Lactose-Intoleranz

AVAGLIM Tabletten enthalten Lactose und sollten daher bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit AVAGLIM durchgeführt. Jedoch hat die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien und auf breiter Basis in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Rosiglitazon und Glimepirid).

Rosiglitazon

In-vitro-Studien ergaben, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 und nur in einem geringen Ausmaß durch CYP2C9 metabolisiert wird.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten oder -Inhibitoren sind nicht zu erwarten.

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um das 2fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Rosiglitazondosierung erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Rifampicin (einem CYP2C8-Induktor) resultierte in einer Verminderung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um 66%. Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) ebenfalls die Verfügbarkeit von Rosiglitazon beeinflussen. Möglicherweise muss die Rosiglitazondosis erhöht werden. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Rosiglitazon mit den oralen Antidiabetika Metformin, Glimepirid, Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Nach der gleichzeitigen Gabe von Rosiglitazon und Digoxin, dem CYP2C9-Substrat Warfarin oder den CYP3A4-Substraten Nifedipin, Ethinylestradiol oder Norethisteron wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Glimepirid

Wenn Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, kann dies sowohl einen unerwünschten Anstieg wie auch eine Verminderung der hypoglykämischen Aktivität zur Folge haben. Deshalb sollten andere Arzneimittel nur mit Wissen des behandelnden Arztes (oder aufgrund einer Verschreibung) eingenommen werden.

Glimepirid wird durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Sein Metabolismus wird bekanntermaßen durch die gleichzeitige Anwendung von CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin) oder -Inhibitoren (z. B. Fluconazol) beeinflusst.

Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie aus der Literatur berichtet, dass die AUC von Glimepirid durch Fluconazol, einem der potentesten CYP2C9-Inhibitoren, um das 2fache ansteigt.

Basierend auf der Erfahrung mit Glimepirid und mit anderen Sulfonylharnstoffen müssen die folgenden Wechselwirkungen erwähnt werden.

Es kann zu einer Potenzierung der blutzuckersenkenden Wirkung im Blut kommen, und daraus resultierend in manchen Fällen eine Hypoglykämie auftreten, wenn eines der folgenden Arzneimittel eingenommen wird, z. B.:

Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon,	Sulfinpyrazon,
Insulin und orale Antidiabetika,	bestimmte lang wirksame Sulfonamide,
Metformin,	Tetracycline,
Salicylate und p-Amino-Salicylsäure,	MAO-Inhibitoren,
anabole Steroide und männliche Sexualhormone,	Chinolon-Antibiotika,
Chloramphenicol,	Probenecid,
Cumarin-Antikoagulantien,	Miconazol,
Fenfluramin,	Pentoxifyllin (hochdosiert parenteral),
Fibrate,	Tritoqualine,
ACE-Inhibitoren,	Fluconazol.
Fluoxetin,	
Allopurinol,	
Sympatholytika,	
Cyclo-, Tro- und Iphosphamide,	

Eine Schwächung der blutzuckersenkenden Wirkung im Blut und daraus resultierende erhöhte Glucosewerte im Blut können auftreten, wenn eines der folgenden Arzneimittel eingenommen wird, z. B.:

Östrogene und Progestagene,
Saluretika, Thiaziddiuretika,
die Schilddrüsenfunktion stimulierende Arzneimittel, Glucocorticoide,
Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin,
Adrenalin und Sympathikomimetika,
Nikotinsäure (hohe Dosen) und Nikotinsäure-Derivate,
Laxantien (Langzeitanwendung),
Phenytoin, Diazoxid,
Glucagon, Barbiturate und Rifampicin,
Acetazolamid.

H₂-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Potenzierung oder Abschwächung des glucosesenkenden Effektes im Blut führen.

Unter dem Einfluss von sympatholytischen Arzneimitteln wie Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation (mit Hypoglykämie als Folge) reduziert oder nicht vorhanden sein.

Die Einnahme von Alkohol kann die blutzuckerregulierende Wirkung von Glimepirid auf nicht vorhersagbare Weise verstärken oder vermindern.

Glimepirid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten entweder verstärken oder vermindern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Rosiglitazon die Plazenta passiert und im Gewebe des Fötus nachweisbar ist. Für AVAGLIM liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung der beiden Wirkstoffe (Rosiglitazon und Glimepirid) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte AVAGLIM nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Die Anwendung von Insulin wird empfohlen. Bei Schwangerschaftswunsch einer Patientin oder eingetretener Schwangerschaft sollte die Behandlung mit AVAGLIM beendet werden.

Sowohl Rosiglitazon als auch Glimepirid wurden in der Milch von Versuchstieren gefunden. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher sollte AVAGLIM während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch sollte an die Möglichkeit einer Hypoglykämie gedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten beurteilt wird, Tätigkeiten durchzuführen, die seine Urteilsfähigkeit sowie motorische oder kognitive Fähigkeiten voraussetzen (z. B. Autofahren).

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für die beiden Einzelkomponenten von AVAGLIM aufgeführt. Eine Nebenwirkung der Fixkombination wird nur dann aufgeführt, wenn sie nicht bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe von AVAGLIM beobachtet wurde oder wenn sie häufiger aufgetreten ist als bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe.

AVAGLIM

Daten aus Doppelblindstudien bestätigen, dass das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Rosiglitazon und Glimepirid dem kombinierten Nebenwirkungsprofil der beiden Wirkstoffe ähnlich ist. Begrenzte Daten mit AVAGLIM stimmen ebenfalls mit diesem kombinierten Nebenwirkungsprofil überein.

Rosiglitazon

Daten aus klinischen Studien

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten. Die Häufigkeitsangaben basieren auf klinischen Studien und

spiegeln möglicherweise nicht die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wider, die in der normalen klinischen Praxis auftreten.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die von mehr als 5.000 mit Rosiglitazon behandelten Patienten aus klinischen Studien ermittelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in der Tabelle in absteigender Häufigkeit für die Rosiglitazon-Monotherapie dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Rosiglitazon ermittelt

Nebenwirkungen	Häufigkeiten der Nebenwirkungen getrennt nach Behandlungsschema	
	Rosiglitazon-Monotherapie	Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	Häufig	Häufig
Leukopenie		Häufig
Thrombozytopenie		Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig	Häufig
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig	Gelegentlich
Hypoglykämie		Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindel*		Häufig
Herzerkrankungen		
Herzinsuffizienz ²		Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Verstopfung	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ödeme	Häufig	Sehr häufig

* Die Häufigkeit für das Auftreten dieser Ereignisse wurde in den Placebogruppen der klinischen Studien als „häufig“ klassifiziert.

¹ Hypercholesterinämie wurde bei bis zu 5,3% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten berichtet (orale Monotherapie oder Zweifach-Kombinationstherapie). Die Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels war mit einer Erhöhung sowohl des LDL-Cholesterins als auch des HDL-Cholesterins verbunden, wobei das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin aber unverändert

blieb oder sich in Langzeitstudien verbesserte. Insgesamt waren diese Anstiege im Allgemeinen leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Therapieabbruch.

² Herzinsuffizienz wurde häufiger beobachtet, wenn Rosiglitazon bei bestehenden Behandlungsschemata mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (entweder als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie) und schien häufiger bei einer Tagesdosis von 8 mg Rosiglitazon als bei 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Insulin (wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde) lag bei 2,4%, bei Insulin allein bei 1,1%. Darüber hinaus hat bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis II eine placebokontrollierte Ein-Jahresstudie eine Verschlechterung oder mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 6,4% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten gezeigt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 3,5%.

³ In einer retrospektiven Datenanalyse von 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien war die Gesamtinzidenz von Ereignissen, die typischerweise bei kardialer Ischämie auftreten, höher bei Behandlungsschemata mit Rosiglitazon (2,00%) gegenüber einer Kombination von aktiven Kontrollen und Placebo (1,53%) (relatives Risiko [HR] 1,30 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,004 – 1,69]). Dieses Risiko war höher, wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde oder wenn die Patienten wegen einer bekannten ischämischen Herzerkrankung Nitrate einnahmen. Bei einer Aktualisierung zu dieser retrospektiven Analyse, bei der 10 weitere Studien eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber zur Zeit der ursprünglichen Auswertung noch nicht verfügbar waren, unterschied sich die Gesamtrate an Ereignissen, die typischerweise mit kardialer Ischämie verbunden sind, nicht statistisch signifikant zwischen den Rosiglitazon-Regimen (2,21 %) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsregimen (2,08 %) [HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)]. In einer prospektiven kardiovaskulären Outcome-Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre) waren die primären Endpunktereignisse von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisation zwischen Rosiglitazon und den aktiven Vergleichssubstanzen ähnlich [HR 0,99 (95 % KI 0,85 – 1,16)]. In zwei weiteren, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Langzeitstudien (9.620 Patienten, Studiendauer bei jeder Studie > 3 Jahre), in denen Rosiglitazon mit anderen zugelassenen oralen Antidiabetika oder Placebo verglichen wurde, konnte das potenzielle Risiko einer kardialen Ischämie weder bestätigt, noch ausgeschlossen werden. In ihrer Gesamtheit lassen die verfügbaren Daten keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich des Risikos für eine kardiale Ischämie zu.

⁴ Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere bei den weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz bei den Frauen unter Rosiglitazon 9,3% (2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre) verglichen mit 5,1% (1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Metformin oder 3,5% (1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Glibenclamid. In einer weiteren Langzeitstudie fand sich eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen für Patienten in der kombinierten Rosiglitazon-Gruppe verglichen zur aktiven Kontrolle [8,3% vs 5,3%, Risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 – 1,97)]. Das Risiko einer Fraktur scheint bei Frauen im Vergleich zur Kontrolle [11,5% vs 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 – 2,41)] höher zu sein als bei Männern im Vergleich zur Kontrolle [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 – 1,77)]. Zusätzliche Daten sind nötig, um feststellen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Männern nach einem längeren Follow-up vorliegt. Die Mehrzahl der Frakturen wurde für die oberen Extremitäten und für die distalen unteren Extremitäten berichtet (Siehe Abschnitt 4.4).

In doppelblinden klinischen Studien mit Rosiglitazon trat eine Erhöhung der ALT auf über den 3fachen Wert der Obergrenze des Normalbereiches gleich häufig auf wie unter Placebo (0,2%) und weniger häufig als bei den wirksamen Vergleichssubstanzen (0,5% Metformin/Sulfonylharnstoffe). Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse in Bezug auf das hepatobiliäre System war bei allen Behandlungsgruppen < 1,5% und ähnlich der bei Placebo.

Daten nach Markteinführung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien identifiziert wurden, werden in Tabelle 2 Nebenwirkungen angegeben, die nach der Markteinführung von Rosiglitazon ermittelt wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

Tabelle 2: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Schnelle und übermäßige Gewichtszunahme	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	
Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Augenerkrankungen	
Makulaödem	Selten
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz/Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion (v.a. erhöhte Transaminasen) ⁵	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Erkrankungen des Immunsystems)	
Angioödem	Sehr selten
Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag)	Sehr selten

⁵ Es wurde über seltene Fälle von erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über einen tödlichen Verlauf berichtet.

Glimepirid

Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung

Tabelle 3 gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit basierend auf der Erfahrung mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen an.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Agranulozytose	Selten
Granulozytopenie	Selten
Panzytopenie	Selten
Hämolytische Anämie	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Leukopenie	Selten
Erythrozytopenie	Selten
Erkrankungen des Immunsystems⁶	
Allergische Vaskulitis	Sehr selten
Überempfindlichkeitsreaktionen ⁷	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie ⁸	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Sehr selten
Durchfall	Sehr selten
Übelkeit	Sehr selten
Blähungen	Sehr selten
Bauchschmerzen	Sehr selten
Bauchbeschwerden	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen⁹	
Hepatitis ¹⁰	Sehr selten
Leberfunktionsstörungen (z. B. mit Cholestase und Ikterus)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes¹¹	
Überempfindlichkeit der Haut auf Licht	Sehr selten
Untersuchungen	
Absinken des Natriumgehalts im Serum	Sehr selten

⁶ Kreuzallergien mit Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder verwandten Substanzen sind möglich.

⁷ Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Dyspnoe, Blutdruckabfall und manchmal Schock entwickeln können.

⁸ Basierend auf dem Wissen über andere Sulfonylharnstoffe kann Hypoglykämie auch protrahiert auftreten. In seltenen Fällen können hypoglykämische Reaktionen umgehend auftreten, die schwerwiegend sein können und nicht immer leicht zu behandeln sind.

⁹ Ein Anstieg der Leberenzyme kann auftreten.

¹⁰ Hepatitis kann bis zum Leberversagen fortschreiten.

¹¹ Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können in Form von Juckreiz, Hautausschlag und Urtikaria auftreten.

Vorübergehende Sehstörungen können auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung aufgrund der Blutzuckeränderungen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von AVAGLIM liegen keine Daten vor.

Begrenzte Daten liegen zur Überdosierung von Rosiglitazon beim Menschen vor. In klinischen Studien an Freiwilligen wurde Rosiglitazon in oralen Einzeldosen von bis zu 20 mg gegeben und gut vertragen.

Eine Überdosierung von Sulfonylharnstoffen, Glimepirid eingeschlossen, kann zu einer schweren lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen, die 12 bis 72 Stunden andauern und die nach einer scheinbaren Erholung erneut auftreten kann. Die Symptome können nach einer Überdosierung mit bis zu 24 Stunden Verzögerung auftreten. Falls erforderlich sollte ein Krankenhausaufenthalt in Betracht gezogen werden.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine geeignete unterstützende Therapie, dem klinischen Zustand des Patienten entsprechend, einzuleiten. Aufgrund ihrer hohen Eiweißbindung ist nicht zu erwarten, dass Rosiglitazon und Glimepirid durch eine Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD04.

In AVAGLIM sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Rosiglitazonmaleat und das zur Klasse der Sulfonylharnstoffe gehörende Glimepirid. Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Sulfonylharnstoffe über eine Stimulierung der Insulinfreisetzung aus den funktionierenden β -Zellen des Pankreas. In einer Studie, in der AVAGLIM mit einer Rosiglitazon- oder Glimepirid-Monotherapie verglichen wurde, konnte eine zunehmende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit der Fix-Kombination gegenüber den Monotherapien gezeigt werden. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde beobachtet. Im klinischen Studienprogramm zur Unterstützung dieser fixen Dosiskombination wurde nur ein Vergleich von Rosiglitazon und Glimepirid zur Glimepirid-Monotherapie durchgeführt, nicht jedoch zur Monotherapie mit anderen Sulfonylharnstoffen.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist ein selektiver Agonist am nukleären PPAR γ -Rezeptor (peroxisome proliferator activated receptor gamma) und gehört zur Klasse der Thiazolidindione der antidiabetisch wirkenden Arzneimittel. Es senkt den Blutzucker durch Verringerung der Insulin-Resistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in mehreren Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus bewahrte Rosiglitazon außerdem die Funktion der β -Zellen, was sich an der erhöhten Masse und dem Insulin-Gehalt der Zellen der Langerhans-Inseln zeigte, und verhinderte die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie. Rosiglitazon stimulierte nicht die Insulin-Sekretion aus dem Pankreas und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (ein Para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte im Glucosetoleranz-Test an adipösen Mäusen eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig geklärt.

In klinischen Studien setzte die blutzuckersenkende Wirkung von Rosiglitazon allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers (FPG) nach ungefähr 8 Wochen Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ist verbunden mit einer Reduktion sowohl des Nüchtern-Blutzuckers als auch des postprandialen Blutzuckers.

Rosiglitazon war mit Gewichtszunahmen verbunden. In Studien zum Pathomechanismus wurde gezeigt, dass die Gewichtszunahme vorwiegend durch vermehrtes subkutanes Fett bedingt ist, wobei viszerales und intrahepatisches Fett vermindert wird.

In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus verminderte Rosiglitazon die Insulin-Resistenz und verbesserte die pankreatische β -Zellfunktion. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle war ebenfalls mit einer signifikanten Senkung der freien Fettsäuren verbunden. Als eine Konsequenz der unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen hatte die orale Zweifach-Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin synergistische Wirkungen auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA_{1c}). Ein stärkerer blutzuckersenkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen. Daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

ADOPT („A Diabetes Outcome Progression Trial“) war eine multizentrische, doppel-blinde, kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Jahren (mittlere Behandlungsdauer 4 Jahre), in der bei 4.351 medikamentös nicht-vorbehandelten Patienten mit kürzlich (≤ 3 Jahre) diagnostiziertem Typ-2-Diabetes Rosiglitazon in einer Dosierung von 4 bis 8 mg/Tag mit Metformin (500 mg bis 2.000 mg/Tag) und Glibenclamid (2,5 bis 15 mg/Tag) verglichen wurde. Während des Studienverlaufes (bis zu einer Behandlungsdauer von 72 Monaten) reduzierte die Behandlung mit Rosiglitazon signifikant das Risiko des Versagens einer Monotherapie (Nüchternblutzucker $> 10,0$ mmol/l bzw. > 180 mg/dl) um 63% verglichen mit Glibenclamid (relatives Risiko 0,37; Konfidenzintervall 0,30 bis 0,45) und um 32% verglichen mit Metformin (relatives Risiko 0,68; Konfidenzintervall 0,55 bis 0,85). Dies entspricht einer kumulierten Häufigkeit eines Therapieversagens von 10,3% für Rosiglitazon, 14,8% für Metformin und 23,3% für mit Glibenclamid behandelte Patienten. Insgesamt schieden 43% der Patienten aus der Rosiglitazon-Gruppe, 47% aus der Glibenclamid-Gruppe und 42% aus der Metformin-Gruppe aus Gründen aus, die nicht mit einem Therapieversagen verbunden waren. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Progression der Erkrankung oder auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie waren die beobachteten Nebenwirkungen konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil für jede der Behandlungsmethoden, einschließlich einer anhaltenden Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Bei Frauen wurde während der Einnahme von Rosiglitazon zusätzlich eine erhöhte Anzahl von Knochenfrakturen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die RECORD-Studie (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) war eine große (4.447 Patienten), offene, prospektive, kontrollierte Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre), bei der Patienten mit Typ-II-Diabetes, der mit Metformin oder Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt war, für eine zusätzliche Gabe von Rosiglitazon oder Metformin oder Sulfonylharnstoff randomisiert wurden. Die mittlere Dauer des Diabetes bei diesen Patienten betrug ca. 7 Jahre. Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine kardiovaskuläre Hospitalisation (einschließlich einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod. Die mittleren Dosen zum Ende der randomisierten Behandlung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Randomisierte Behandlung†	Mittlere (SD) Dosis zum Ende der randomisierten Behandlung
Rosiglitazon (plus entweder Sulfonylharnstoff oder Metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulphonylharnstoff (Basistherapie Metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (Basistherapie Sulphonylharnstoff)	1995,5 (682,6) mg

* Ähnliche wirksame Dosen (d. h. ca. die Hälfte der maximalen Dosis) für andere Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid).

† Patienten, die die gemäß Randomisierung vorgesehene Medikation in Kombination mit der richtigen Basistherapie eingenommen haben und bei denen auswertbare Daten vorlagen.

Für Rosiglitazon wurde kein Unterschied in der Anzahl der adjudizierten primären Endpunktereignisse (321/2.220) verglichen mit der aktiven Kontrolle (323/2.227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16) beobachtet und damit das vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium von 1,20 (p-Wert für Nicht-Unterlegenheit $p = 0,02$) erreicht. HR und KI für die sekundären Haupt-Endpunkte waren: Tod jeglicher Ursache (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulärer Tod (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akuter Myokardinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) und Schlaganfall (HR 0,72, KI 0,49-1,06). In einer Substudie war nach 18 Monaten die duale Add-on-Therapie mit Rosiglitazon der Kombination von Sulfonylharnstoff plus Metformin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c nicht unterlegen. In der Endauswertung nach 5 Jahren wurde während der Behandlung mit einer randomisierten Dual-Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 0,14% beobachtet; im Gegensatz dazu kam es bei Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben worden war, zu einem Anstieg von 0,17% ($p < 0,0001$ für einen Unterschied in der Behandlung). Bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff gegeben worden war, wurde eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c von 0,24% beobachtet, im Vergleich zu einer Senkung des HbA1c von 0,10% bei Patienten, die Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff erhalten hatten ($p = 0,0083$ für einen Unterschied in der Behandlung). Es gab einen signifikanten Anstieg an Herzinsuffizienzen (tödlich und nicht-tödlich), (HR 2,10, KI 1,35-3,27) und an Knochenfrakturen (Risk Ratio 1,57, KI 1,26-1,97) bei den Rosiglitazon enthaltenden Therapie-Schemata im Vergleich mit der aktiven Kontrollbehandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Insgesamt schieden 564 Patienten aus dem kardiovaskulären Follow-up aus, was einem Anteil von 12,3% der Rosiglitazon-Patienten und von 13% der Patienten im Kontrollarm entspricht. Dies entspricht 7,2% verlorener Patientenjahre für den kardiovaskulären Follow-up und 2,0% verlorener Patientenjahre für den Follow-up für den Tod jeglicher Ursache.

Glimepirid

Glimepirid ist eine oral wirksame blutzuckersenkende Substanz, die zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es kann bei insulinunabhängigem Diabetes mellitus angewendet werden. Glimepirid wirkt hauptsächlich aufgrund seiner Stimulation der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einer Verbesserung der Empfindlichkeit der pankreatischen β -Zellen auf den physiologischen Glucosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extra-pankreatische Effekte zu haben, die ebenfalls für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch die Schließung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in der Zellmembran der β -Zellen. Die Schließung der Kaliumkanäle führt zu einer Depolarisation der β -Zelle und resultiert in einer Öffnung der Calciumkanäle und vermehrtem Einstrom von Calcium in die Zelle. Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.

Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Zellmembranprotein der β -Zellen, das mit ATP-empfindlichen Kaliumkanälen assoziiert ist, sich aber von der üblichen Bindungsstelle der Sulfonylharnstoffe unterscheidet.

Extra-pankreatische Effekte schließen eine Erhöhung der Insulinempfindlichkeit von peripherem Gewebe und eine Reduktion der hepatischen Insulinaufnahme ein.

Glimepirid erhöht sehr schnell die Anzahl der aktiven Glucose-Transportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskulatur- und Fettzellen, was zu einer Stimulation der Glucoseaufnahme führt.

Glimepirid steigert die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die in isolierten Fett- und Muskelzellen mit Arzneimittel-induzierter Lipogenese und Glykogenese assoziiert sein kann.

Glimepirid inhibiert die Glucoseproduktion der Leber durch einen Anstieg der intrazellulären Fructose-2,6-bisphosphat-Konzentration, was wiederum zu einer Inhibition der Glykoneogenese führt.

Die minimal oral wirksame Dosis liegt bei etwa 0,6 mg. Die Wirksamkeit von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Antwort auf akute physische Anstrengung, eine Reduzierung der Insulinsekretion, wird unter der Glimepiridbehandlung beibehalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung unabhängig davon, ob das Arzneimittel 30 Minuten vor oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei Diabetespatienten kann mit einer einzelnen täglichen Gabe eine gute Stoffwechselkontrolle über 24 Stunden erreicht werden. Obwohl der Hydroxy-Metabolit von Glimepirid eine geringe aber signifikante Reduktion des Blutzuckerspiegels verursachte, wird dies nur als ein kleiner Anteil an der gesamten Arzneimittelwirkung angesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

AVAGLIM

Bei 14 gesunden Freiwilligen hatte die Gabe von einzelnen oralen Dosen keine klinisch signifikante Wirkung auf den pharmakokinetischen Steady-State von Rosiglitazon. Nach wiederholter Einnahme von Rosiglitazon über 8 Tage von gesunden Freiwilligen konnte keine klinisch signifikante Reduktion der Glimepirid AUC und C_{\max} beobachtet werden.

In einer Bioäquivalenzstudie waren bei einer Nüchterngabe die AUC und C_{\max} von Rosiglitazon und die AUC von Glimepirid nach einer einzelnen Dosis einer 4 mg/4 mg Kombinationstablette bioäquivalent zu einer gleichzeitigen Anwendung der Einzelkomponenten Rosiglitazon 4 mg und Glimepirid 4 mg.

Bei vollem Magen waren die Aufnahmezeit und das Ausmaß der Resorption der Rosiglitazon-Glimepirid 4 mg/4 mg Kombination äquivalent zu der Einzelgabe von 4 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid. Die Gabe der 4 mg/4 mg Kombination zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einem Anstieg der Glimepirid Exposition verglichen mit der, die bei Nüchterngabe beobachtet wurde. Durchschnittlich wurden AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} und C_{\max} von Glimepirid um 30%, 19% bzw. 55% angehoben. Für Rosiglitazon wurden die C_{\max} -Werte um etwa 32% bei gleichzeitiger Gabe mit einer Mahlzeit gesenkt.

Die AUC und C_{\max} von Glimepirid stiegen dosisabhängig nach der Gabe von Rosiglitazon-Glimepirid 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg, und 4 mg/4 mg.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten in AVAGLIM.

Rosiglitazon

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon nach oraler Gabe sowohl einer 4 mg- als auch einer 8 mg-Dosis liegt bei ca. 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr 1 h

nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich ungefähr proportional zur Dosis.

Die Gabe von Rosiglitazon mit der Nahrung führt zu keiner Veränderung in der Gesamtaufnahme (AUC), obwohl im Vergleich zu einer Nüchterngabe ein geringer Abfall von C_{\max} (ungefähr 20 bis 28%) und eine Verzögerung von t_{\max} (ungefähr 1,75 h) beobachtet wurden. Diese geringfügigen Veränderungen sind klinisch nicht signifikant. Es ist deshalb nicht notwendig, Rosiglitazon zu einer bestimmten Zeit in Beziehung zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Resorption von Rosiglitazon wird durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei gesunden Probanden beträgt das Verteilungsvolumen von Rosiglitazon ungefähr 14 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolismus

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine unveränderte Muttersubstanz ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glukuronsäure. Der Beitrag des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamtaktivität beim Menschen ist nicht vollständig aufgeklärt und eine Beteiligung des Hauptmetaboliten an der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch nicht zu Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Zielgruppe oder spezielle Populationen, da Leberfunktionsstörungen eine Kontraindikation darstellen und in den klinischen Phase-III-Studien eine beträchtliche Anzahl an älteren Patienten sowie Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingeschlossen waren.

In-vitro-Studien zeigen, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 metabolisiert wird, mit geringer Beteiligung von CYP2C9.

Da es zu keiner signifikanten *in-vitro*-Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A oder 4A durch Rosiglitazon kommt, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für signifikante metabolisierungsbedingte Wechselwirkungen mit Substanzen, die über diese P450 Enzyme metabolisiert werden. Rosiglitazon zeigte *in-vitro* eine mäßige Hemmung von CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) und eine geringe Hemmung von CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (siehe Abschnitt 4.5). Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie mit Warfarin zeigte, dass Rosiglitazon *in-vivo* nicht mit CYP2C9-Substraten interagiert.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Rosiglitazon liegt bei ungefähr 3 l/h, die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rosiglitazon bei ungefähr 3 bis 4 h. Es gibt keine Anzeichen für eine unerwartete Akkumulation von Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Harn. Ungefähr zwei Drittel der Dosis werden auf diesem Weg ausgeschieden, während die Ausscheidung über die Fäzes ungefähr 25% der Dosis ausmacht. Es wird kein unveränderter Wirkstoff in Harn oder Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der radioaktiv markierten Substanz lag bei ungefähr 130 h, was zeigt, dass die Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei wiederholter Gabe ist eine Akkumulation der Metaboliten im Plasma zu erwarten, speziell die des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat), für den eine 8fache Akkumulation angenommen wird.

Glimepirid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Glimepirid komplett (100%) vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Studien, in denen gesunde Freiwillige eine einzelne Dosis erhielten, und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mehrfache orale Dosen einnahmen, zeigten eine signifikante Resorption von Glimepirid innerhalb 1 h und C_{\max} nach ungefähr 2,5 h. Es gibt eine lineare Beziehung zwischen der Dosis und C_{\max} und AUC.

Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen beträgt das Verteilungsvolumen nach intravenöser Injektion 8,8 l (113 ml/kg), und die Gesamt-Clearance betrug 47,8 ml/min. Die Proteinbindung war größer als 99,5%.

Metabolisierung

Glimepirid wird sowohl nach oraler wie auch intravenöser Gabe komplett durch oxidative Biotransformation abgebaut. Die Hauptmetaboliten sind Cyclohexyl-hydroxyl-methyl-Derivate (M1) und Carboxyl-Derivate (M2). Es wurde gezeigt, dass CYP2C9 bei der Biotransformation von Glimepirid zu M1 beteiligt ist. M1 wird durch ein oder mehrere cytosolische Enzyme zu M2 weiter metabolisiert. M1, jedoch nicht M2, besitzt im Tiermodell etwa 1/3 der pharmakologischen Wirkung der Muttersubstanz. Die klinische Signifikanz der blutzuckersenkenden Wirkung von M1 ist unklar.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit von Glimepirid beträgt etwa 5 bis 8 h. Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Glimepirid wurden etwa 60% der gesamten Radioaktivität nach 7 Tagen im Urin nachgewiesen, wobei M1 (hauptsächlich) und M2 zu 80 bis 90% im Urin enthalten waren. Etwa 40% der gesamten Radioaktivität wurde in den Fäzes nachgewiesen, wobei M1 und M2 (hauptsächlich) zu etwa 70% in den Fäzes enthalten waren. Es wurde keine Muttersubstanz im Urin oder in den Fäzes nachgewiesen. Nach intravenöser Gabe konnte bei Patienten keine signifikante Exkretion von Glimepirid oder seinem Metaboliten M1 über die Leber beobachtet werden.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht: Die pharmakokinetische Analyse einer gepoolten Population zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon oder Glimepirid zwischen Männern und Frauen.

Ältere Patienten: In einer pharmakokinetischen Analyse gepoolter Populationen hatte das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon oder Glimepirid.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Nach Rosiglitazonbehandlung von Patienten mit Zirrhose und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) waren die C_{max}- und AUC-Werte für nicht gebundenes Rosiglitazon 2- bzw. 3fach höher als bei gesunden Personen. Die interindividuelle Variabilität war hoch, mit einer bis zu 7fachen Differenz in den AUC-Werten des nicht gebundenen Anteils zwischen den einzelnen Patienten. Es wurden keine adäquaten pharmakokinetischen Studien mit Glimepirid an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Daher sollte AVAGLIM nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen. Es gibt keine Daten zur Anwendung von Glimepirid bei Dialyse-Patienten (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Glimepirid Studie mit multipler Dosistitration, die an 16 Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in einem Dosisbereich von 1 bis 8 mg täglich für 3 Monate durchgeführt wurde, zeigte, dass alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance weniger als 22 ml/min eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit einer Dosis von nur 1 mg täglich erreichten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination der in AVAGLIM enthaltenen Wirkstoffe wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Rosiglitazon bzw. Glimepirid jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Rosiglitazon

Unerwünschte Effekte, die in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden und eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben, sind folgende: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, des ALT-Plasmaspiegels (nur beim Hund) und des Fettgewebes wurden ebenfalls beobachtet. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Thiazolidindionen beobachtet.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien war die Gabe von Rosiglitazon bei Ratten in der mittleren bis späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östradiol- und Progesteronsynthese und erniedrigte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Auswirkungen auf den Östrus/Menstruationszyklus und die Fertilität (siehe Abschnitt 4.4).

In einem Tiermodell für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) erhöhte die Behandlung mit Rosiglitazon in der 200fach pharmakologisch wirksamen Dosis die Tumorfrequenz im Dickdarm. Die Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt. In *in-vitro*-Untersuchungen an menschlichen Kolonkarzinomzellen förderte Rosiglitazon jedoch deren Differenzierung und die Umkehr mutationsbedingter Veränderungen. Ferner war Rosiglitazon in einer Reihe von *in-vivo*- und *in-vitro*-Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch und es gab keine Hinweise für das Auftreten von Kolontumoren in den Kanzerogenitätsstudien mit Rosiglitazon bei zwei Nagetierarten.

Glimepirid

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und daher nur geringe Relevanz für die klinische Verwendung haben oder die auf die pharmakodynamische Wirkung (Hypoglykämie) der Substanz zurückzuführen waren. Dies basiert auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Studien zur embryofötalen Entwicklung und prä- und postnatalen Entwicklung zeigten Missbildungen an den Augen, Missbildungen des Skeletts, Aborte und eine Häufung der fötalen Todesraten. Die Befunde zur Reproduktionstoxizität könnten im Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Wirkung von Glimepirid stehen.

Glimepirid wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben. Hohe Dosen, die dem Muttertier gegeben werden, verursachen Hypoglykämie bei den gesäugten Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium Typ A
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisenoxid schwarz (E172)
Eisenoxid rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackung (PVC/PVdC/Aluminium). Packungen mit 14, 28, 56, 84 und 112 Tabletten. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SmithKline Beecham Ltd., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVAGLIM 8 mg/4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat entsprechend 8 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid.

Sonstiger Bestandteil:

- enthält Lactose (etwa 235 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rote, bikonvexe, abgerundete, dreieckige Filmtablette, die auf einer Seite mit der Prägung „gsk“ und auf der anderen Seite mit „8/4“ versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVAGLIM ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in optimaler Dosierung unzureichend eingestellt ist, und für die eine Behandlung mit Metformin wegen bestehender Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit AVAGLIM sollte für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Bevor eine Therapie mit AVAGLIM begonnen wird, sollte eine genaue medizinische Untersuchung erfolgen, um das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie einschätzen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

AVAGLIM sollte einmal täglich kurz vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden (üblicherweise bei der ersten Hauptmahlzeit des Tages). Wenn eine Einnahme vergessen wurde, darf die folgende Dosis nicht erhöht werden.

Für Patienten, die mit einer Glimepirid-Monotherapie unzureichend eingestellt sind (üblicherweise 4 mg). Es sollte eine Einzelgabe der Einzelkomponenten erwogen werden, bevor der Patient auf AVAGLIM umgestellt wird. Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Glimepirid-Monotherapie auf AVAGLIM erwogen werden. Die Anfangsdosis beträgt 4 mg/Tag Rosiglitazon plus 4 mg/Tag Glimepirid (gegeben als eine Tablette AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Patienten, deren Blutzuckerkontrolle ungenügend ist, obwohl sie mindestens die halbe Maximaldosis einer anderen Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhalten (ausgenommen Chlorpropamid, siehe Abschnitt 4.4). Rosiglitazon 4 mg sollte gleichzeitig mit der bereits verordneten Dosis des Sulfonylharnstoffs eingenommen werden. Sobald mit diesen Dosierungen eine stabile Blutzuckereinstellung erreicht ist, kann AVAGLIM mit der Startdosis von 4 mg Rosiglitazon/4 mg Glimepirid einmal täglich eingenommen werden.

AVAGLIM kann die gleichzeitige Einnahme eines Sulfonylharnstoffs und Rosiglitazon in einer bestehenden oralen Zweifachtherapie ersetzen. Voraussetzung dafür ist, dass der Patient mindestens die halbe Maximaldosis des Sulfonylharnstoffes erhalten hat.

Die Dosis der Rosiglitazonkomponente kann nach 8 Wochen erhöht werden, falls dies erforderlich ist. Die empfohlene maximale Dosis beträgt 8 mg Rosiglitazon/4 mg Glimepirid (gegeben als eine Tablette AVAGLIM 8 mg/4 mg, einmal täglich). Eine Steigerung der Rosiglitazonkomponente auf 8 mg/Tag sollte vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention einschätzen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Falls Symptome einer Hypoglykämie auftreten, sollte der Patient die Einzelkomponenten wieder getrennt einnehmen und die Glimepiriddosierung entsprechend angepasst werden.

Ältere Patienten

Da bei älteren Patienten die Möglichkeit einer verminderten Nierenfunktion besteht, sollten der Beginn und die Aufrechterhaltung der Therapie mit AVAGLIM wegen einer erhöhten Hypoglykämie-Gefahr unter engmaschiger medizinischer Kontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 30 bis 80 ml/min):

- Patienten, die von einer Therapie mit anderen Sulfonylharnstoffen als Glimepirid auf AVAGLIM wechseln, können einem erhöhten Risiko einer Hypoglykämie ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Eine angemessene Überwachung wird empfohlen.

AVAGLIM ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min, siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

AVAGLIM ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

AVAGLIM wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da bisher für diese Altersgruppe keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

AVAGLIM ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- Leberfunktionsstörungen
- schwerer Nierenfunktionsstörung, z. B. Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min (einschließlich Dialyse)
- Insulin-abhängigem Diabetes
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Koma.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

AVAGLIM ist nicht zur Kombination mit Metformin indiziert und sollte daher nicht in einer oralen Dreifachtherapie bei Diabetes eingesetzt werden.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf AVAGLIM oder die beiden einzelnen Wirkstoffe (Rosiglitazon und Glimepirid).

Hypoglykämie

Bei Patienten, die AVAGLIM erhalten, können einem dosisabhängigen Risiko einer Hypoglykämie ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit Rosiglitazon und Chlorpropamid erhalten, nicht auf AVAGLIM umgestellt werden, da Chlorpropamid eine lange Halbwertszeit besitzt, die zu einem erhöhten Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Falls Risikofaktoren für eine Hypoglykämie vorliegen (einschließlich Nierenfunktionsstörung, geringes Körpergewicht, Unterernährung, gleichzeitige Anwendung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn sich der Lebensstil des Patienten ändert) kann es notwendig sein, zur Einzelgabe der Substanzen zurückzukehren und die Glimperiddosis herabzusetzen. Ein Wechsel zu Insulin sollte bei besonderen Stress-Situationen erwogen werden (z. B. bei einem Trauma, Operationen, Infektionen).

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können Flüssigkeitsretention verursachen, wodurch Anzeichen oder Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz verschlimmert oder ausgelöst werden können. Rosiglitazon kann zu einer dosisabhängigen Flüssigkeitsretention führen. Der mögliche Beitrag der Flüssigkeitsretention zur Gewichtszunahme sollte im Einzelfall bewertet werden, da eine schnelle und übermäßige Gewichtszunahme sehr selten als Zeichen einer Flüssigkeitsretention berichtet wurde. Alle Patienten, besonders diejenigen, die eine begleitende Insulintherapie erhalten, die ein Risiko für Herzinsuffizienz oder eine verminderte kardiale Leistungsreserve haben, sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, einschließlich einer Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz beobachtet werden. Rosiglitazon ist abzusetzen, wenn eine Verschlechterung der Herzfunktion auftritt.

Häufiger berichtet wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte; Ödeme und Herzinsuffizienz traten auch häufiger auf bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten aufgrund von begrenzten Erfahrungen in dieser Altersgruppe. Da NSAR und Rosiglitazon zu einer Flüssigkeitsretention führen können, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko einer Ödembildung erhöhen.

Kombination mit Insulin

In klinischen Prüfungen ist eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet worden, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde. Insulin und Rosiglitazon stehen beide mit Flüssigkeitsretention in Zusammenhang, eine gleichzeitige Anwendung könnte das Risiko von Ödemen und einer ischämischen Herzerkrankung erhöhen. Insulin sollte nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie angewendet werden.

Myokardiale Ischämie

Eine retrospektive Analyse von Daten aus 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien zeigte, dass die Behandlung mit Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko von myokardialen ischämischen Ereignissen verbunden sein könnte. Allerdings sind die verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko kardialer Ischämien in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und /oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor. Deshalb wird, als Vorsichtsmaßnahme, die Anwendung von Rosiglitazon bei diesen Patienten nicht empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde nicht im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Anbetracht des Risikos, dass diese Patienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, sollte eine Therapie nicht bei Patienten begonnen werden, die ein akutes koronares Ereignis haben und während einer akuten Phase sollte Rosiglitazon abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung der Leberfunktion

Nach der Markteinführung von Rosiglitazon wurde in Anwendungsbeobachtungen über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit AVAGLIM und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die AVAGLIM-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzym Spiegel (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der Rosiglitazon-Therapie auf mehr als das 3fache der oberen Grenze des Normalbereichs ansteigen, sollen die Leberenzym Spiegel so bald wie möglich erneut bestimmt werden. Wenn die ALT-Spiegel auf mehr als dem 3fache der oberen Normgrenze verbleiben, ist die Behandlung zu beenden. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die eine Funktionsstörung der Leber vermuten lassen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Urin, müssen die Leberenzyme überprüft werden. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Patienten mit AVAGLIM fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Bei Auftreten eines Ikterus ist die Therapie mit diesem Arzneimittel zu beenden.

Augenerkrankungen

Nach Markteinführung wurde über erstmaliges Auftreten oder eine Verschlechterung eines Diabetes-bedingten Makulaödems mit verminderter Sehschärfe in Zusammenhang mit Thiazolidindion-Derivaten, einschließlich Rosiglitazon, berichtet. Viele dieser Patienten berichteten über gleichzeitig auftretende periphere Ödeme. Es ist unklar, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Rosiglitazon und dem Makulaödem gibt. Die behandelnden Ärzte sollten jedoch die Möglichkeit eines Makulaödems in Betracht ziehen, wenn Patienten über Beeinträchtigungen in der Sehschärfe berichten. Eine Überweisung an einen Augenarzt sollte in diesem Fall erwogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer schwach bis mäßig ausgeprägten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) kann ein erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Eine angemessene Überwachung wird empfohlen.

Prämenopausale anovulatorische Frauen

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Rosiglitazon behandelt. Obwohl in präklinischen Studien ein hormonelles Ungleichgewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, beobachtet. Als eine Folge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit kann bei durch Insulin-Resistenz anovulatorischen Patientinnen wieder eine Ovulation ausgelöst werden. Patientinnen sollten sich des Risikos einer Schwangerschaft bewusst sein (siehe Abschnitt 4.6).

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Rosiglitazon wurde eine Zunahme des Körpergewichtes nachgewiesen, die in Kombination mit Insulin noch verstärkt wurde. Das Körpergewicht soll deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzinsuffizienz einhergehen könnte.

Hämatologische Veränderungen

Die Behandlung mit Rosiglitazon ist mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobinwerte verbunden. Bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten vor Behandlungsbeginn besteht während der Behandlung mit AVAGLIM ein erhöhtes Risiko einer Anämie.

Während der Behandlung mit AVAGLIM ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes (besonders der Leukozyten und Thrombozyten) erforderlich.

Bei Patienten, die unter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel leiden, kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zu einer hämolytischen Anämie führen. Da Glimepirid zur chemischen Klasse der

Sulfonylharnstoffe gehört, sollten Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel mit Vorsicht behandelt und eine alternative Behandlung ohne Sulfonylharnstoff erwogen werden.

Knochenerkrankungen

Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Frakturen trat in den oberen und distalen unteren Extremitäten auf. Bei Frauen wurde diese erhöhte Häufigkeit nach einem Jahr der Behandlung festgestellt und blieb während der Langzeitbehandlung bestehen. Das Frakturrisiko sollte bei Patienten, besonders bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt werden, berücksichtigt werden.

Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Rosiglitazon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe mit CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin). Glimepirid sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe mit CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig durchgeführt werden. Eine Dosisanpassung von AVAGLIM innerhalb der empfohlenen Dosierungsanweisung oder Änderungen in der Diabetestherapie sollten erwogen werden.

Lactose-Intoleranz

AVAGLIM Tabletten enthalten Lactose und sollten daher bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit AVAGLIM durchgeführt. Jedoch hat die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien und auf breiter Basis in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Rosiglitazon und Glimepirid).

Rosiglitazon

In-vitro-Studien ergaben, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 und nur in einem geringen Ausmaß durch CYP2C9 metabolisiert wird.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten oder -Inhibitoren sind nicht zu erwarten.

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um das 2fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Rosiglitazondosierung erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Rifampicin (einem CYP2C8-Induktor) resultierte in einer Verminderung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um 66%. Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) ebenfalls die Verfügbarkeit von Rosiglitazon beeinflussen. Möglicherweise muss die Rosiglitazondosis erhöht werden. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Rosiglitazon mit den oralen Antidiabetika Metformin, Glimepirid, Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Nach der gleichzeitigen Gabe von Rosiglitazon und Digoxin, dem CYP2C9-Substrat Warfarin oder den CYP3A4-Substraten Nifedipin, Ethinylestradiol oder Norethisteron wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Glimepirid

Wenn Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, kann dies sowohl einen unerwünschten Anstieg wie auch eine Verminderung der hypoglykämischen Aktivität zur Folge haben. Deshalb sollten andere Arzneimittel nur mit Wissen des behandelnden Arztes (oder aufgrund einer Verschreibung) eingenommen werden.

Glimepirid wird durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Sein Metabolismus wird bekanntermaßen durch die gleichzeitige Anwendung von CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin) oder -Inhibitoren (z. B. Fluconazol) beeinflusst.

Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie aus der Literatur berichtet, dass die AUC von Glimepirid durch Fluconazol, einem der potentesten CYP2C9-Inhibitoren, um das 2fache ansteigt.

Basierend auf der Erfahrung mit Glimepirid und mit anderen Sulfonylharnstoffen müssen die folgenden Wechselwirkungen erwähnt werden.

Es kann zu einer Potenzierung der blutzuckersenkenden Wirkung im Blut kommen, und daraus resultierend in manchen Fällen eine Hypoglykämie auftreten, wenn eines der folgenden Arzneimittel eingenommen wird, z. B.:

Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon,	Sulfinpyrazon,
Insulin und orale Antidiabetika,	bestimmte lang wirksame Sulfonamide,
Metformin,	Tetracycline,
Salicylate und p-Amino-Salicylsäure,	MAO-Inhibitoren,
anabole Steroide und männliche Sexualhormone,	Chinolon-Antibiotika,
Chloramphenicol,	Probenecid,
Cumarin-Antikoagulantien,	Miconazol,
Fenfluramin,	Pentoxifyllin (hochdosiert parenteral),
Fibrate,	Tritoqualine,
ACE-Inhibitoren,	Fluconazol.
Fluoxetin,	
Allopurinol,	
Sympatholytika,	
Cyclo-, Tro- und Iphosphamide,	

Eine Schwächung der blutzuckersenkenden Wirkung im Blut und daraus resultierende erhöhte Glucosewerte im Blut können auftreten, wenn eines der folgenden Arzneimittel eingenommen wird, z. B.:

Östrogene und Progestagene,
Saluretika, Thiaziddiuretika,
die Schilddrüsenfunktion stimulierende Arzneimittel, Glucocorticoide,
Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin,
Adrenalin und Sympathikomimetika,
Nikotinsäure (hohe Dosen) und Nikotinsäure-Derivate,
Laxantien (Langzeitanwendung),
Phenytoin, Diazoxid,
Glucagon, Barbiturate und Rifampicin,
Acetazolamid.

H₂-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Potenzierung oder Abschwächung des glucosesenkenden Effektes im Blut führen.

Unter dem Einfluss von sympatholytischen Arzneimitteln wie Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation (mit Hypoglykämie als Folge) reduziert oder nicht vorhanden sein.

Die Einnahme von Alkohol kann die blutzuckerregulierende Wirkung von Glimepirid auf nicht vorhersagbare Weise verstärken oder vermindern.

Glimepirid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten entweder verstärken oder vermindern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Rosiglitazon die Plazenta passiert und im Gewebe des Fötus nachweisbar ist. Für AVAGLIM liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung der beiden Wirkstoffe (Rosiglitazon und Glimepirid) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte AVAGLIM nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Die Anwendung von Insulin wird empfohlen. Bei Schwangerschaftswunsch einer Patientin oder eingetretener Schwangerschaft sollte die Behandlung mit AVAGLIM beendet werden.

Sowohl Rosiglitazon als auch Glimepirid wurden in der Milch von Versuchstieren gefunden. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher sollte AVAGLIM während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch sollte an die Möglichkeit einer Hypoglykämie gedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten beurteilt wird, Tätigkeiten durchzuführen, die seine Urteilsfähigkeit sowie motorische oder kognitive Fähigkeiten voraussetzen (z. B. Autofahren).

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für die beiden Einzelkomponenten von AVAGLIM aufgeführt. Eine Nebenwirkung der Fixkombination wird nur dann aufgeführt, wenn sie nicht bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe von AVAGLIM beobachtet wurde oder wenn sie häufiger aufgetreten ist als bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe.

AVAGLIM

Daten aus Doppelblindstudien bestätigen, dass das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Rosiglitazon und Glimepirid dem kombinierten Nebenwirkungsprofil der beiden Wirkstoffe ähnlich ist. Begrenzte Daten mit AVAGLIM stimmen ebenfalls mit diesem kombinierten Nebenwirkungsprofil überein.

Rosiglitazon

Daten aus klinischen Studien

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten. Die Häufigkeitsangaben basieren auf klinischen Studien und

spiegeln möglicherweise nicht die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wider, die in der normalen klinischen Praxis auftreten.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die von mehr als 5.000 mit Rosiglitazon behandelten Patienten aus klinischen Studien ermittelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in der Tabelle in absteigender Häufigkeit für die Rosiglitazon-Monotherapie dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Rosiglitazon ermittelt

Nebenwirkungen	Häufigkeiten der Nebenwirkungen getrennt nach Behandlungsschema	
	Rosiglitazon-Monotherapie	Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	Häufig	Häufig
Leukopenie		Häufig
Thrombozytopenie		Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig	Häufig
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig	Gelegentlich
Hypoglykämie		Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindel*		Häufig
Herzerkrankungen		
Herzinsuffizienz ²		Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Verstopfung	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ödeme	Häufig	Sehr häufig

* Die Häufigkeit für das Auftreten dieser Ereignisse wurde in den Placebogruppen der klinischen Studien als „häufig“ klassifiziert.

¹ Hypercholesterinämie wurde bei bis zu 5,3% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten berichtet (orale Monotherapie oder Zweifach-Kombinationstherapie). Die Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels war mit einer Erhöhung sowohl des LDL-Cholesterins als auch des HDL-Cholesterins verbunden, wobei das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin aber unverändert

blieb oder sich in Langzeitstudien verbesserte. Insgesamt waren diese Anstiege im Allgemeinen leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Therapieabbruch.

² Herzinsuffizienz wurde häufiger beobachtet, wenn Rosiglitazon bei bestehenden Behandlungsschemata mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (entweder als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie) und schien häufiger bei einer Tagesdosis von 8 mg Rosiglitazon als bei 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Insulin (wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde) lag bei 2,4%, bei Insulin allein bei 1,1%. Darüber hinaus hat bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis II eine placebokontrollierte Ein-Jahresstudie eine Verschlechterung oder mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 6,4% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten gezeigt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 3,5%.

³ In einer retrospektiven Datenanalyse von 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien war die Gesamtinzidenz von Ereignissen, die typischerweise bei kardialer Ischämie auftreten, höher bei Behandlungsschemata mit Rosiglitazon (2,00%) gegenüber einer Kombination von aktiven Kontrollen und Placebo (1,53%) (relatives Risiko [HR] 1,30 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,004 – 1,69]). Dieses Risiko war höher, wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde oder wenn die Patienten wegen einer bekannten ischämischen Herzerkrankung Nitrate einnahmen. Bei einer Aktualisierung zu dieser retrospektiven Analyse, bei der 10 weitere Studien eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber zur Zeit der ursprünglichen Auswertung noch nicht verfügbar waren, unterschied sich die Gesamtrate an Ereignissen, die typischerweise mit kardialer Ischämie verbunden sind, nicht statistisch signifikant zwischen den Rosiglitazon-Regimen (2,21 %) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsregimen (2,08 %) [HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)]. In einer prospektiven kardiovaskulären Outcome-Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre) waren die primären Endpunktereignisse von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisation zwischen Rosiglitazon und den aktiven Vergleichssubstanzen ähnlich [HR 0,99 (95 % KI 0,85 – 1,16)]. In zwei weiteren, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Langzeitstudien (9.620 Patienten, Studiendauer bei jeder Studie > 3 Jahre), in denen Rosiglitazon mit anderen zugelassenen oralen Antidiabetika oder Placebo verglichen wurde, konnte das potenzielle Risiko einer kardialen Ischämie weder bestätigt, noch ausgeschlossen werden. In ihrer Gesamtheit lassen die verfügbaren Daten keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich des Risikos für eine kardiale Ischämie zu.

⁴ Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere bei den weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz bei den Frauen unter Rosiglitazon 9,3% (2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre) verglichen mit 5,1% (1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Metformin oder 3,5% (1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Glibenclamid. In einer weiteren Langzeitstudie fand sich eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen für Patienten in der kombinierten Rosiglitazon-Gruppe verglichen zur aktiven Kontrolle [8,3% vs 5,3%, Risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 – 1,97)]. Das Risiko einer Fraktur scheint bei Frauen im Vergleich zur Kontrolle [11,5% vs 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 – 2,41)] höher zu sein als bei Männern im Vergleich zur Kontrolle [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 – 1,77)]. Zusätzliche Daten sind nötig, um feststellen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Männern nach einem längeren Follow-up vorliegt. Die Mehrzahl der Frakturen wurde für die oberen Extremitäten und für die distalen unteren Extremitäten berichtet (Siehe Abschnitt 4.4).

In doppelblinden klinischen Studien mit Rosiglitazon trat eine Erhöhung der ALT auf über den 3fachen Wert der Obergrenze des Normalbereiches gleich häufig auf wie unter Placebo (0,2%) und weniger häufig als bei den wirksamen Vergleichssubstanzen (0,5% Metformin/Sulfonylharnstoffe). Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse in Bezug auf das hepatobiliäre System war bei allen Behandlungsgruppen < 1,5% und ähnlich der bei Placebo.

Daten nach Markteinführung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien identifiziert wurden, werden in Tabelle 2 Nebenwirkungen angegeben, die nach der Markteinführung von Rosiglitazon ermittelt wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

Tabelle 2: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Schnelle und übermäßige Gewichtszunahme	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	
Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Augenerkrankungen	
Makulaödem	Selten
Herzkrankungen	
Herzinsuffizienz/Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion (v.a. erhöhte Transaminasen) ⁵	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Erkrankungen des Immunsystems)	
Angioödem	Sehr selten
Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag)	Sehr selten

⁵ Es wurde über seltene Fälle von erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über einen tödlichen Verlauf berichtet.

Glimepirid

Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung

Tabelle 3 gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit basierend auf der Erfahrung mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen an.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Agranulozytose	Selten
Granulozytopenie	Selten
Panzytopenie	Selten
Hämolytische Anämie	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Leukopenie	Selten
Erythrozytopenie	Selten
Erkrankungen des Immunsystems⁶	
Allergische Vaskulitis	Sehr selten
Überempfindlichkeitsreaktionen ⁷	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie ⁸	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Sehr selten
Durchfall	Sehr selten
Übelkeit	Sehr selten
Blähungen	Sehr selten
Bauchschmerzen	Sehr selten
Bauchbeschwerden	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen⁹	
Hepatitis ⁹	Sehr selten
Leberfunktionsstörungen (z. B. mit Cholestase und Ikterus)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes¹¹	
Überempfindlichkeit der Haut auf Licht	Sehr selten
Untersuchungen	
Absinken des Natriumgehalts im Serum	Sehr selten

⁶ Kreuzallergien mit Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder verwandten Substanzen sind möglich.

⁷ Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Dyspnoe, Blutdruckabfall und manchmal Schock entwickeln können.

⁸ Basierend auf dem Wissen über andere Sulfonylharnstoffe kann Hypoglykämie auch protrahiert auftreten. In seltenen Fällen können hypoglykämische Reaktionen umgehend auftreten, die schwerwiegend sein können und nicht immer leicht zu behandeln sind.

⁹ Ein Anstieg der Leberenzyme kann auftreten.

¹⁰ Hepatitis kann bis zum Leberversagen fortschreiten.

¹¹ Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können in Form von Juckreiz, Hautausschlag und Urtikaria auftreten.

Vorübergehende Sehstörungen können auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung aufgrund der Blutzuckeränderungen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von AVAGLIM liegen keine Daten vor.

Begrenzte Daten liegen zur Überdosierung von Rosiglitazon beim Menschen vor. In klinischen Studien an Freiwilligen wurde Rosiglitazon in oralen Einzeldosen von bis zu 20 mg gegeben und gut vertragen.

Eine Überdosierung von Sulfonylharnstoffen, Glimepirid eingeschlossen, kann zu einer schweren lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen, die 12 bis 72 Stunden andauern und die nach einer scheinbaren Erholung erneut auftreten kann. Die Symptome können nach einer Überdosierung mit bis zu 24 Stunden Verzögerung auftreten. Falls erforderlich sollte ein Krankenhausaufenthalt in Betracht gezogen werden.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine geeignete unterstützende Therapie, dem klinischen Zustand des Patienten entsprechend, einzuleiten. Aufgrund ihrer hohen Eiweißbindung ist nicht zu erwarten, dass Rosiglitazon und Glimepirid durch eine Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD04.

In AVAGLIM sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Rosiglitazonmaleat und das zur Klasse der Sulfonylharnstoffe gehörende Glimepirid. Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Sulfonylharnstoffe über eine Stimulierung der Insulinfreisetzung aus den funktionierenden β -Zellen des Pankreas. In einer Studie, in der AVAGLIM mit einer Rosiglitazon- oder Glimepirid-Monotherapie verglichen wurde, konnte eine zunehmende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit der Fix-Kombination gegenüber den Monotherapien gezeigt werden. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde beobachtet. Im klinischen Studienprogramm zur Unterstützung dieser fixen Dosiskombination wurde nur ein Vergleich von Rosiglitazon und Glimepirid zur Glimepirid-Monotherapie durchgeführt, nicht jedoch zur Monotherapie mit anderen Sulfonylharnstoffen.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist ein selektiver Agonist am nukleären PPAR γ -Rezeptor (peroxisome proliferator activated receptor gamma) und gehört zur Klasse der Thiazolidindione der antidiabetisch wirkenden Arzneimittel. Es senkt den Blutzucker durch Verringerung der Insulin-Resistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in mehreren Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus bewahrte Rosiglitazon außerdem die Funktion der β -Zellen, was sich an der erhöhten Masse und dem Insulin-Gehalt der Zellen der Langerhans-Inseln zeigte, und verhinderte die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie. Rosiglitazon stimulierte nicht die Insulin-Sekretion aus dem Pankreas und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (ein Para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte im Glucosetoleranz-Test an adipösen Mäusen eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig geklärt.

In klinischen Studien setzte die blutzuckersenkende Wirkung von Rosiglitazon allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers (FPG) nach ungefähr 8 Wochen Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ist verbunden mit einer Reduktion sowohl des Nüchtern-Blutzuckers als auch des postprandialen Blutzuckers.

Rosiglitazon war mit Gewichtszunahmen verbunden. In Studien zum Pathomechanismus wurde gezeigt, dass die Gewichtszunahme vorwiegend durch vermehrtes subkutanes Fett bedingt ist, wobei viszerales und intrahepatisches Fett vermindert wird.

In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus verminderte Rosiglitazon die Insulin-Resistenz und verbesserte die pankreatische β -Zellfunktion. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle war ebenfalls mit einer signifikanten Senkung der freien Fettsäuren verbunden. Als eine Konsequenz der unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen hatte die orale Zweifach-Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin synergistische Wirkungen auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA_{1c}). Ein stärkerer blutzuckersenkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen. Daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

ADOPT („A Diabetes Outcome Progression Trial“) war eine multizentrische, doppel-blinde, kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Jahren (mittlere Behandlungsdauer 4 Jahre), in der bei 4.351 medikamentös nicht-vorbehandelten Patienten mit kürzlich (≤ 3 Jahre) diagnostiziertem Typ-2-Diabetes Rosiglitazon in einer Dosierung von 4 bis 8 mg/Tag mit Metformin (500 mg bis 2.000 mg/Tag) und Glibenclamid (2,5 bis 15 mg/Tag) verglichen wurde. Während des Studienverlaufes (bis zu einer Behandlungsdauer von 72 Monaten) reduzierte die Behandlung mit Rosiglitazon signifikant das Risiko des Versagens einer Monotherapie (Nüchternblutzucker $> 10,0$ mmol/l bzw. > 180 mg/dl) um 63% verglichen mit Glibenclamid (relatives Risiko 0,37; Konfidenzintervall 0,30 bis 0,45) und um 32% verglichen mit Metformin (relatives Risiko 0,68; Konfidenzintervall 0,55 bis 0,85). Dies entspricht einer kumulierten Häufigkeit eines Therapieversagens von 10,3% für Rosiglitazon, 14,8% für Metformin und 23,3% für mit Glibenclamid behandelte Patienten. Insgesamt schieden 43% der Patienten aus der Rosiglitazon-Gruppe, 47% aus der Glibenclamid-Gruppe und 42% aus der Metformin-Gruppe aus Gründen aus, die nicht mit einem Therapieversagen verbunden waren. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Progression der Erkrankung oder auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie waren die beobachteten Nebenwirkungen konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil für jede der Behandlungsmethoden, einschließlich einer anhaltenden Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Bei Frauen wurde während der Einnahme von Rosiglitazon zusätzlich eine erhöhte Anzahl von Knochenfrakturen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die RECORD-Studie (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) war eine große (4.447 Patienten), offene, prospektive, kontrollierte Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre), bei der Patienten mit Typ-II-Diabetes, der mit Metformin oder Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt war, für eine zusätzliche Gabe von Rosiglitazon oder Metformin oder Sulfonylharnstoff randomisiert wurden. Die mittlere Dauer des Diabetes bei diesen Patienten betrug ca. 7 Jahre. Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine kardiovaskuläre Hospitalisation (einschließlich einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod. Die mittleren Dosen zum Ende der randomisierten Behandlung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Randomisierte Behandlung†	Mittlere (SD) Dosis zum Ende der randomisierten Behandlung
Rosiglitazon (plus entweder Sulfonylharnstoff oder Metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulphonylharnstoff (Basistherapie Metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (Basistherapie Sulphonylharnstoff)	1995,5 (682,6) mg

* Ähnliche wirksame Dosen (d. h. ca. die Hälfte der maximalen Dosis) für andere Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid).

† Patienten, die die gemäß Randomisierung vorgesehene Medikation in Kombination mit der richtigen Basistherapie eingenommen haben und bei denen auswertbare Daten vorlagen.

Für Rosiglitazon wurde kein Unterschied in der Anzahl der adjudizierten primären Endpunktereignisse (321/2.220) verglichen mit der aktiven Kontrolle (323/2.227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16) beobachtet und damit das vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium von 1,20 (p-Wert für Nicht-Unterlegenheit $p = 0,02$) erreicht. HR und KI für die sekundären Haupt-Endpunkte waren: Tod jeglicher Ursache (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulärer Tod (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akuter Myokardinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) und Schlaganfall (HR 0,72, KI 0,49-1,06). In einer Substudie war nach 18 Monaten die duale Add-on-Therapie mit Rosiglitazon der Kombination von Sulfonylharnstoff plus Metformin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c nicht unterlegen. In der Endauswertung nach 5 Jahren wurde während der Behandlung mit einer randomisierten Dual-Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 0,14% beobachtet; im Gegensatz dazu kam es bei Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben worden war, zu einem Anstieg von 0,17% ($p < 0,0001$ für einen Unterschied in der Behandlung). Bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff gegeben worden war, wurde eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c von 0,24% beobachtet, im Vergleich zu einer Senkung des HbA1c von 0,10% bei Patienten, die Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff erhalten hatten ($p = 0,0083$ für einen Unterschied in der Behandlung). Es gab einen signifikanten Anstieg an Herzinsuffizienzen (tödlich und nicht-tödlich), (HR 2,10, KI 1,35-3,27) und an Knochenfrakturen (Risk Ratio 1,57, KI 1,26-1,97) bei den Rosiglitazon enthaltenden Therapie-Schemata im Vergleich mit der aktiven Kontrollbehandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Insgesamt schieden 564 Patienten aus dem kardiovaskulären Follow-up aus, was einem Anteil von 12,3% der Rosiglitazon-Patienten und von 13% der Patienten im Kontrollarm entspricht. Dies entspricht 7,2% verlorener Patientenjahre für den kardiovaskulären Follow-up und 2,0% verlorener Patientenjahre für den Follow-up für den Tod jeglicher Ursache.

Glimepirid

Glimepirid ist eine oral wirksame blutzuckersenkende Substanz, die zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es kann bei insulinunabhängigem Diabetes mellitus angewendet werden. Glimepirid wirkt hauptsächlich aufgrund seiner Stimulation der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einer Verbesserung der Empfindlichkeit der pankreatischen β -Zellen auf den physiologischen Glucosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extra-pankreatische Effekte zu haben, die ebenfalls für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch die Schließung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in der Zellmembran der β -Zellen. Die Schließung der Kaliumkanäle führt zu einer Depolarisation der β -Zelle und resultiert in einer Öffnung der Calciumkanäle und vermehrtem Einstrom von Calcium in die Zelle. Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.

Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Zellmembranprotein der β -Zellen, das mit ATP-empfindlichen Kaliumkanälen assoziiert ist, sich aber von der üblichen Bindungsstelle der Sulfonylharnstoffe unterscheidet.

Extra-pankreatische Effekte schließen eine Erhöhung der Insulinempfindlichkeit von peripherem Gewebe und eine Reduktion der hepatischen Insulinaufnahme ein.

Glimepirid erhöht sehr schnell die Anzahl der aktiven Glucose-Transportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskulatur- und Fettzellen, was zu einer Stimulation der Glucoseaufnahme führt.

Glimepirid steigert die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die in isolierten Fett- und Muskelzellen mit Arzneimittel-induzierter Lipogenese und Glykogenese assoziiert sein kann.

Glimepirid inhibiert die Glucoseproduktion der Leber durch einen Anstieg der intrazellulären Fructose-2,6-bisphosphat-Konzentration, was wiederum zu einer Inhibition der Glykoneogenese führt.

Die minimal oral wirksame Dosis liegt bei etwa 0,6 mg. Die Wirksamkeit von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Antwort auf akute physische Anstrengung, eine Reduzierung der Insulinsekretion, wird unter der Glimepiridbehandlung beibehalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung unabhängig davon, ob das Arzneimittel 30 Minuten vor oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei Diabetespatienten kann mit einer einzelnen täglichen Gabe eine gute Stoffwechselkontrolle über 24 Stunden erreicht werden. Obwohl der Hydroxy-Metabolit von Glimepirid eine geringe aber signifikante Reduktion des Blutzuckerspiegels verursachte, wird dies nur als ein kleiner Anteil an der gesamten Arzneimittelwirkung angesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

AVAGLIM

Bei 14 gesunden Freiwilligen hatte die Gabe von einzelnen oralen Dosen keine klinisch signifikante Wirkung auf den pharmakokinetischen Steady-State von Rosiglitazon. Nach wiederholter Einnahme von Rosiglitazon über 8 Tage von gesunden Freiwilligen konnte keine klinisch signifikante Reduktion der Glimepirid AUC und C_{\max} beobachtet werden.

In einer Bioäquivalenzstudie waren bei einer Nüchterngabe die AUC und C_{\max} von Rosiglitazon und die AUC von Glimepirid nach einer einzelnen Dosis einer 4 mg/4 mg Kombinationstablette bioäquivalent zu einer gleichzeitigen Anwendung der Einzelkomponenten Rosiglitazon 4 mg und Glimepirid 4 mg.

Bei vollem Magen waren die Aufnahmezeit und das Ausmaß der Resorption der Rosiglitazon-Glimepirid 4 mg/4 mg Kombination äquivalent zu der Einzelgabe von 4 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid. Die Gabe der 4 mg/4 mg Kombination zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einem Anstieg der Glimepirid Exposition verglichen mit der, die bei Nüchterngabe beobachtet wurde. Durchschnittlich wurden AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} und C_{\max} von Glimepirid um 30%, 19% bzw. 55% angehoben. Für Rosiglitazon wurden die C_{\max} -Werte um etwa 32% bei gleichzeitiger Gabe mit einer Mahlzeit gesenkt.

Die AUC und C_{\max} von Glimepirid stiegen dosisabhängig nach der Gabe von Rosiglitazon-Glimepirid 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg, und 4 mg/4 mg.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten in AVAGLIM.

Rosiglitazon

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon nach oraler Gabe sowohl einer 4 mg- als auch einer 8 mg-Dosis liegt bei ca. 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr 1 h

nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich ungefähr proportional zur Dosis.

Die Gabe von Rosiglitazon mit der Nahrung führt zu keiner Veränderung in der Gesamtaufnahme (AUC), obwohl im Vergleich zu einer Nüchterngabe ein geringer Abfall von C_{\max} (ungefähr 20 bis 28%) und eine Verzögerung von t_{\max} (ungefähr 1,75 h) beobachtet wurden. Diese geringfügigen Veränderungen sind klinisch nicht signifikant. Es ist deshalb nicht notwendig, Rosiglitazon zu einer bestimmten Zeit in Beziehung zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Resorption von Rosiglitazon wird durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei gesunden Probanden beträgt das Verteilungsvolumen von Rosiglitazon ungefähr 14 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolismus

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine unveränderte Muttersubstanz ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glukuronsäure. Der Beitrag des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamtkativität beim Menschen ist nicht vollständig aufgeklärt und eine Beteiligung des Hauptmetaboliten an der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch nicht zu Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Zielgruppe oder spezielle Populationen, da Leberfunktionsstörungen eine Kontraindikation darstellen und in den klinischen Phase-III-Studien eine beträchtliche Anzahl an älteren Patienten sowie Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingeschlossen waren.

In-vitro-Studien zeigen, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 metabolisiert wird, mit geringer Beteiligung von CYP2C9.

Da es zu keiner signifikanten *in-vitro*-Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A oder 4A durch Rosiglitazon kommt, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für signifikante metabolisierungsbedingte Wechselwirkungen mit Substanzen, die über diese P450 Enzyme metabolisiert werden. Rosiglitazon zeigte *in-vitro* eine mäßige Hemmung von CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) und eine geringe Hemmung von CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (siehe Abschnitt 4.5). Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie mit Warfarin zeigte, dass Rosiglitazon *in-vivo* nicht mit CYP2C9-Substraten interagiert.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Rosiglitazon liegt bei ungefähr 3 l/h, die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rosiglitazon bei ungefähr 3 bis 4 h. Es gibt keine Anzeichen für eine unerwartete Akkumulation von Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Harn. Ungefähr zwei Drittel der Dosis werden auf diesem Weg ausgeschieden, während die Ausscheidung über die Fäzes ungefähr 25% der Dosis ausmacht. Es wird kein unveränderter Wirkstoff in Harn oder Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der radioaktiv markierten Substanz lag bei ungefähr 130 h, was zeigt, dass die Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei wiederholter Gabe ist eine Akkumulation der Metaboliten im Plasma zu erwarten, speziell die des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat), für den eine 8fache Akkumulation angenommen wird.

Glimepirid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Glimepirid komplett (100%) vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Studien, in denen gesunde Freiwillige eine einzelne Dosis erhielten, und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mehrfache orale Dosen einnahmen, zeigten eine signifikante Resorption von Glimepirid innerhalb 1 h und C_{\max} nach ungefähr 2,5 h. Es gibt eine lineare Beziehung zwischen der Dosis und C_{\max} und AUC.

Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen beträgt das Verteilungsvolumen nach intravenöser Injektion 8,8 l (113 ml/kg), und die Gesamt-Clearance betrug 47,8 ml/min. Die Proteinbindung war größer als 99,5%.

Metabolisierung

Glimepirid wird sowohl nach oraler wie auch intravenöser Gabe komplett durch oxidative Biotransformation abgebaut. Die Hauptmetaboliten sind Cyclohexyl-hydroxyl-methyl-Derivate (M1) und Carboxyl-Derivate (M2). Es wurde gezeigt, dass CYP2C9 bei der Biotransformation von Glimepirid zu M1 beteiligt ist. M1 wird durch ein oder mehrere cytosolische Enzyme zu M2 weiter metabolisiert. M1, jedoch nicht M2, besitzt im Tiermodell etwa 1/3 der pharmakologischen Wirkung der Muttersubstanz. Die klinische Signifikanz der blutzuckersenkenden Wirkung von M1 ist unklar.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit von Glimepirid beträgt etwa 5 bis 8 h. Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Glimepirid wurden etwa 60% der gesamten Radioaktivität nach 7 Tagen im Urin nachgewiesen, wobei M1 (hauptsächlich) und M2 zu 80 bis 90% im Urin enthalten waren. Etwa 40% der gesamten Radioaktivität wurde in den Fäzes nachgewiesen, wobei M1 und M2 (hauptsächlich) zu etwa 70% in den Fäzes enthalten waren. Es wurde keine Muttersubstanz im Urin oder in den Fäzes nachgewiesen. Nach intravenöser Gabe konnte bei Patienten keine signifikante Exkretion von Glimepirid oder seinem Metaboliten M1 über die Leber beobachtet werden.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht: Die pharmakokinetische Analyse einer gepoolten Population zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon oder Glimepirid zwischen Männern und Frauen.

Ältere Patienten: In einer pharmakokinetischen Analyse gepoolter Populationen hatte das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon oder Glimepirid.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Nach Rosiglitazonbehandlung von Patienten mit Zirrhose und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) waren die C_{max}- und AUC-Werte für nicht gebundenes Rosiglitazon 2- bzw. 3fach höher als bei gesunden Personen. Die interindividuelle Variabilität war hoch, mit einer bis zu 7fachen Differenz in den AUC-Werten des nicht gebundenen Anteils zwischen den einzelnen Patienten. Es wurden keine adäquaten pharmakokinetischen Studien mit Glimepirid an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Daher sollte AVAGLIM nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen. Es gibt keine Daten zur Anwendung von Glimepirid bei Dialyse-Patienten (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Glimepirid Studie mit multipler Dosistitration, die an 16 Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in einem Dosisbereich von 1 bis 8 mg täglich für 3 Monate durchgeführt wurde, zeigte, dass alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance weniger als 22 ml/min eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit einer Dosis von nur 1 mg täglich erreichten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination der in AVAGLIM enthaltenen Wirkstoffe wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Rosiglitazon bzw. Glimepirid jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Rosiglitazon

Unerwünschte Effekte, die in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden und eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben, sind folgende: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, des ALT-Plasmaspiegels (nur beim Hund) und des Fettgewebes wurden ebenfalls beobachtet. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Thiazolidindionen beobachtet.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien war die Gabe von Rosiglitazon bei Ratten in der mittleren bis späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östradiol- und Progesteronsynthese und erniedrigte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Auswirkungen auf den Östrus/Menstruationszyklus und die Fertilität (siehe Abschnitt 4.4).

In einem Tiermodell für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) erhöhte die Behandlung mit Rosiglitazon in der 200fach pharmakologisch wirksamen Dosis die Tumorfrequenz im Dickdarm. Die Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt. In *in-vitro*-Untersuchungen an menschlichen Kolonkarzinomzellen förderte Rosiglitazon jedoch deren Differenzierung und die Umkehr mutationsbedingter Veränderungen. Ferner war Rosiglitazon in einer Reihe von *in-vivo*- und *in-vitro*-Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch und es gab keine Hinweise für das Auftreten von Kolontumoren in den Kanzerogenitätsstudien mit Rosiglitazon bei zwei Nagetierarten.

Glimepirid

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und daher nur geringe Relevanz für die klinische Verwendung haben oder die auf die pharmakodynamische Wirkung (Hypoglykämie) der Substanz zurückzuführen waren. Dies basiert auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Studien zur embryofötalen Entwicklung und prä- und postnatalen Entwicklung zeigten Missbildungen an den Augen, Missbildungen des Skeletts, Aborte und eine Häufung der fötalen Todesraten. Die Befunde zur Reproduktionstoxizität könnten im Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Wirkung von Glimepirid stehen.

Glimepirid wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben. Hohe Dosen, die dem Muttertier gegeben werden, verursachen Hypoglykämie bei den gesäugten Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium Typ A
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisenoxid rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackung (PVC/PVdC/Aluminium). Packungen mit 14, 28, 56, 84 und 112 Tabletten. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SmithKline Beecham Ltd., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.** verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in Version 7.2 im Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags beschrieben, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Produkt in den Verkehr gebracht wird.

Risk Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan näher beschriebenen Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten durchzuführen, wie sie in der Version 4 des Risk Management Plan (RMP) beschlossen wurden und im Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags beschrieben sind, sowie alle nachfolgenden Aktualisierungen des RMP, die mit dem CHMP vereinbart werden.

Wie in der CHMP-Richtlinie zu Risikomanagementsystemen für Humanarzneimittel (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use) beschrieben, soll der aktualisierte RMP zur gleichen Zeit eingereicht werden wie der nächste periodische Bericht zur Sicherheit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Zusätzlich ist ein aktualisierter RMP einzureichen:

- Wenn neue Informationen vorliegen, die das derzeitige Sicherheitsprofil, den Pharmakovigilanzplan oder Aktivitäten zur Risikominimierung verändern könnten
- innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen Eckpunktes (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)
- auf Anforderung durch die EMEA

PSURs

Nach Verlängerung der Zulassung wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen PSURs in jährlichen Abständen einreichen, soweit vom CHMP nicht anders entschieden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVAGLIM 4 mg/4 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Glimepirid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat entsprechend 4 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
84 Tabletten
112 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes anwenden
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVAGLIM 4 mg/4 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Glimepirid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVAGLIM 8 mg/4 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Glimepirid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat entsprechend 8 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
84 Tabletten
112 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes anwenden
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

AVAGLIM 8 mg/4 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVAGLIM 8 mg/4 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Glimepirid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

AVAGLIM 4 mg/4 mg Filmtabletten AVAGLIM 8 mg/4 mg Filmtabletten Rosiglitazon/Glimepirid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- **Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.**
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- **Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.**

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Avaglim und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Avaglim beachten?
3. Wie ist Avaglim einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avaglim aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST AVAGLIM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Avaglim ist ein Kombinationspräparat, das die zwei Wirkstoffe *Rosiglitazon* und *Glimepirid* enthält. Diese zwei Wirkstoffe werden zur Behandlung des **Typ-2-Diabetes** eingesetzt.

Bei Personen mit Typ-2-Diabetes produziert der Körper entweder zu wenig Insulin (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel regelt) oder spricht auf das körpereigene Insulin nicht richtig an. Rosiglitazon und Glimepirid unterstützen Ihren Körper, das körpereigene Insulin besser zu nutzen, und dies hilft, Ihren Blutzucker wieder auf normale Werte zu senken.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON AVAGLIM BEACHTEN?

Zur Behandlung Ihrer Diabetes-Erkrankung ist es wichtig, dass Sie alle Anweisungen Ihres Arztes bezüglich Ernährung und Lebensweise befolgen und das verordnete Avaglim einnehmen.

Avaglim darf nicht eingenommen werden:

- **wenn Sie allergisch (überempfindlich)** gegen Rosiglitazon, Glimepirid oder einen der sonstigen Bestandteile von Avaglim (*aufgeführt in Abschnitt 6*), oder gegen andere Arzneimittel, die Sulfonylharnstoffe (wie Glibenclamid) oder Sulfonamide genannt werden, sind,
- **wenn Sie einen Herzinfarkt oder einen schweren Angina-pectoris-Anfall hatten**, der eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich machte,
- **wenn Sie an Herzleistungsschwäche leiden** oder in der Vergangenheit gelitten haben,
- **wenn Sie eine Lebererkrankung haben**,
- **wenn Sie eine diabetische Ketoazidose hatten oder haben** (eine Komplikation des Diabetes mit raschem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen),
- **wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben**,
- **wenn Sie an Typ-1-Diabetes leiden** – dafür ist eine andere Behandlung erforderlich.

➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass eine dieser Aussagen auf Sie zutrifft und **nehmen Sie Avaglim nicht ein.**

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Avaglim ist erforderlich

Die Anwendung von Avaglim bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Altersgruppe vorliegen.

Wenn bei Ihnen eine Angina pectoris (Engegefühl in der Brust) oder eine arterielle Verschlusskrankheit (reduzierter Blutfluss in den Beinen) **diagnostiziert wurde**:

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, da Avaglim möglicherweise für Sie nicht geeignet ist.

Hämolytische Anämie: Wenn Sie an einer Erbkrankheit leiden, bei der Ihre roten Blutkörperchen nicht genug Enzym G6PD produzieren, kann die Einnahmen von Avaglim dazu führen, dass Ihre roten Blutkörperchen zu schnell abgebaut werden (*hämolytische Anämie*).

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie an dieser Krankheit leiden, da Avaglim möglicherweise für Sie nicht geeignet ist.

Worauf Sie achten müssen

Avaglim und andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes können einige bestehende Krankheiten verschlimmern oder schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Solange Sie Avaglim einnehmen, müssen Sie auf bestimmte Anzeichen (Symptome) achten, um die damit einhergehenden Risiken zu verringern. *Siehe „Anzeichen (Symptome), auf die Sie achten müssen“ in Abschnitt 4.*

Erneut auftretender Eisprung (Ovulation)

Bei Frauen, die aufgrund von Erkrankungen der Eierstöcke (wie z. B. polyzystischem Ovarialsyndrom) unfruchtbar sind, kann nach der Einnahme von Avaglim wieder ein Eisprung auftreten. Falls dies bei Ihnen eintritt, sollten Sie geeignete Verhütungsmethoden anwenden, um einer ungeplanten Schwangerschaft vorzubeugen (siehe „*Schwangerschaft und Stillzeit*“ weiter unten in Abschnitt 2).

Regelmäßige Blutuntersuchungen

Avaglim kann zur Abnahme der Zahl bestimmter Blutzellen führen. Ihr Arzt sollte deshalb während der Behandlung mit Avaglim regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihnen durchführen.

Kontrolle der Nierenfunktion

Wenn Sie ein Nierenproblem haben oder über 65 Jahre alt sind, sollte Ihre Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden, solange Sie Avaglim nehmen.

Bei Einnahme von Avaglim mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie zusätzlich noch andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder neu mit der Einnahme/Anwendung beginnen. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Viele Arzneimittel (oder Alkohol) können die Art beeinflussen, in der Avaglim den Blutzuckerspiegel kontrolliert. Ihre Blutzuckerwerte können auf zu hohe Werte ansteigen oder auf zu niedrige Werte abfallen (*siehe „Niedriger Blutzucker“ in Abschnitt 4*). Am häufigsten wird die Blutzuckerkonzentration durch folgende Arzneimittel beeinflusst:

- Gemfibrozil (zur **Senkung des Cholesterinspiegels**)
- Rifampicin (zur Behandlung von **Tuberkulose** und anderen Infektionen)
- Fluconazol (zur Behandlung von **Pilzinfektionen**).

➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie das Gefühl haben, dass Avaglim nicht so wirkt wie es sollte, insbesondere wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen/anwenden. Gegebenenfalls ist eine Anpassung Ihrer Avaglim-Dosis oder die Umstellung anderer Arzneimittel, die Sie einnehmen, erforderlich.

Einige Arzneimittel, die zur Behandlung von **Bluthochdruck** eingenommen werden (wie z. B. Betablocker, Clonidin, Guanethidin oder Reserpin), können dazu führen, dass Sie die Warnsignale einer Unterzuckerung (Schwitzen; schneller unregelmäßiger Herzschlag) nicht mehr so deutlich wahrnehmen.

➔ Die regelmäßige **Kontrolle Ihrer Blutzuckerwerte** ist besonders wichtig, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, **auch wenn Sie sich gut fühlen**.

Avaglim kann auch die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die der **Bildung von Blutgerinnseln vorbeugen** (Gerinnungshemmer wie Warfarin) verstärken oder abschwächen.

➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie Gerinnungshemmer nehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Die Einnahme von Avaglim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.** Wenn Sie schwanger sind oder schwanger sein könnten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Avaglim **dürfen Sie nicht stillen**. Die Inhaltsstoffe von Avaglim können in die Muttermilch übertreten und Ihrem Baby schaden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Avaglim kann Sie schläfrig machen oder Ihren Blutzuckerspiegel auf zu niedrige Werte senken (siehe „*Niedriger Blutzucker*“ in Abschnitt 4).

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, außer Sie fühlen sich wohl.

Avaglim enthält Lactose

Avaglim-Tabletten enthalten eine kleine Menge Lactose. Patienten, die an einer Lactose-Unverträglichkeit, der seltenen erblichen Galactose-Unverträglichkeit, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption leiden, **sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen**.

3. WIE IST AVAGLIM EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Avaglim immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierungsanleitung

Die übliche Anfangsdosis ist eine Tablette (4 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid) einmal täglich.

Nach ungefähr 8 Wochen wird Ihr Arzt die Dosis möglicherweise erhöhen. Die maximale Dosierung beträgt eine Tablette mit 8 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid, einmal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tabletten mit etwas Wasser.

Am besten nehmen Sie Avaglim während oder unmittelbar vor einer **Mahlzeit** (üblicherweise mit der ersten Hauptmahlzeit des Tages) ein.

Nehmen Sie die Tabletten täglich etwa zur selben Zeit ein und befolgen Sie alle Ernährungsanweisungen Ihres Arztes.

Wenn Sie eine größere Menge Avaglim eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es besteht das Risiko, dass Ihr Blutzuckerspiegel auf zu niedrige Werte abfällt und eine Krankenhausaufnahme erforderlich wird.

Wenn Sie die Einnahme von Avaglim vergessen haben

Nehmen Sie nicht mehr Tabletten als gewöhnlich ein, um die vergessene Dosis auszugleichen.
Nehmen Sie einfach Ihre nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein

Brechen Sie die Einnahme von Avaglim nicht ab

Nehmen Sie Avaglim so lange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Wenn Sie die Einnahme von Avaglim abbrechen, wird Ihr Blutzucker nicht mehr kontrolliert sein und Sie werden sich möglicherweise unwohl fühlen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit Avaglim beenden möchten.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Avaglim Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Anzeichen (Symptome), auf die Sie achten müssen

Allergische Reaktionen: Diese treten bei Avaglim sehr selten auf. Die entsprechenden Symptome umfassen:

- erhebener und juckender Hautausschlag (*Quaddeln*)
 - Schwellungen, manchmal im Gesichts- und Mundbereich (*Angioödeme*), die zu einer Beeinträchtigung der Atmung führen können
 - Kollaps.
- ➔ **Verständigen Sie sofort einen Arzt**, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt und **stoppen Sie die Einnahme von Avaglim.**

Flüssigkeitsansammlung und Herzleistungsschwäche: Avaglim kann zu Flüssigkeitsansammlungen (*Flüssigkeitsretention*) führen, die Schwellungen und Gewichtszunahme verursachen können. Als Folge dieser zusätzlichen Körperflüssigkeit kann es zur Verschlimmerung bereits bestehender Herzprobleme oder zum Neuauftreten einer Herzleistungsschwäche kommen. Die Wahrscheinlichkeit derartiger Nebenwirkungen nimmt zu, wenn Sie zur Behandlung Ihres Diabetes noch weitere Arzneimittel (wie z. B. Insulin) verwenden, unter Nierenproblemen leiden oder älter als 65 Jahre sind.

Kontrollieren Sie regelmäßig Ihr Gewicht und informieren Sie Ihren Arzt, falls dieses schnell zunimmt. Die Symptome einer Herzleistungsschwäche umfassen:

- Kurzatmigkeit, nächtliches Erwachen mit Atemnot
 - schnelle Ermüdbarkeit schon bei leichter körperlicher Betätigung wie Spaziergehen
 - schnelle Gewichtszunahme
 - geschwollene Knöchel oder Füße.
- ➔ **Verständigen Sie baldmöglichst Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines oder mehrere dieser Symptome das erste Mal auftreten oder sich diese verschlechtern.

Niedriger Blutzucker (*Hypoglykämie*): Unter bestimmten Bedingungen besteht während der Behandlung mit Avaglim eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass Ihr Blutzuckerspiegel unter den Normalwert abfällt. Dazu gehören:

- Einnahme/Anwendung anderer Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes
- Nierenerkrankung
- niedriges Körpergewicht oder Nichteinhalten Ihres Diätplanes
- Stresssituationen (wie Verletzungen, chirurgische Eingriffe oder Infektionen)

Die Frühsymptome eines niedrigen Blutzuckerspiegels sind:

- Zittern, Schwitzen, Ohnmacht
- Nervosität, Herzklopfen
- Hunger.

Die Schwere dieser Unterzuckerung kann zunehmen bis zu Verwirrtheit und Bewusstseinsverlust zunehmen.

- ➔ **Verständigen Sie baldmöglichst Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten. Möglicherweise muss die Dosis Ihres Arzneimittels verringert werden.

Lebererkrankungen: Bevor Sie mit der Avaglim-Behandlung beginnen, wird Ihnen eine Blutprobe abgenommen, um Ihre Leberfunktion zu untersuchen. Diese Untersuchung kann gegebenenfalls in Abständen wiederholt werden. Lebererkrankungen können sich wie folgt äußern:

- Übelkeit und Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Appetitlosigkeit
- dunkel gefärbter Urin.

- ➔ **Verständigen Sie baldmöglichst Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten.

Augenprobleme: Bei Diabetikern können Schwellungen der Netzhaut im hinteren Teil des Auges zu einer beeinträchtigten Sehfähigkeit führen (*Makulaödem*) und ein Problem für Menschen mit Diabetes darstellen. Bei Personen, die Avaglim oder ähnliche Medikamente einnehmen, wurde über seltene Fälle neu auftretender oder sich verschlechternder Makulaödeme berichtet.

- ➔ **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt** alle auftretenden Probleme bezüglich Ihrer Sehfähigkeit.

Knochenbrüche: Bei Diabetikern können Knochenbrüche auftreten. Ein erhöhtes Risiko hierfür besteht bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon länger als ein Jahr einnehmen. Am häufigsten kommt es zu Frakturen der Fuß-, Hand- oder Armknochen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **mehr als 1 von 10** Behandelten auftreten:

- abnorm niedriger Blutzuckerspiegel (*Hypoglykämie*)
- lokale Schwellungen (Ödeme) durch Flüssigkeitsansammlung.

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **weniger als 1 von 10** Behandelten auftreten:

- Engegefühl in der Brust (*Angina pectoris*)
- Herzleistungsschwäche
- Knochenbrüche
- Gewichtszunahme, Appetitzunahme
- Schwindel
- Verstopfung
- Verringerung der Zahl roter Blutkörperchen (*Anämie*), der Zahl der weißen Blutkörperchen (*Leukopenie*) und der Blutplättchen (*Thrombozytopenie*)
- geringfügiger Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels, erhöhte Blutfettwerte

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **weniger als 1 von 1.000** Behandelten auftreten:

- Ansammlung von Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem) mit der Folge von Kurzatmigkeit
- Schwellung der Netzhaut im hinteren Teil des Auges (*Makulaödem*)
- Verringerung der Zahl roter Blutkörperchen oder eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen (*Granulozytopenie*), die einen schweren Verlauf nehmen kann (*Agranulozytose*), Verringerung der Zahl aller Blutkörperchen (*Panzytopenie*)
- Leberfunktionsstörungen (*Anstieg der Leberenzyme*).

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **weniger als 1 von 10.000** Behandelten auftreten:

- allergische Reaktionen, Entzündung der Blutgefäße (*allergische Vaskulitis*)
- erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, die zu Hautausschlag führen kann
- Leberentzündung (*Hepatitis*), Gelbfärbung der Haut (*Gelbsucht*)
- rasche und übermäßig starke Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung

- Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- Abnahme des Natriumspiegels im Blut.

Falls Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten

➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AVAGLIM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Avaglim nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Avaglim enthält

Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind Rosiglitazon und Glimepirid. Avaglim-Filmtabletten sind in unterschiedlichen Dosierungsstärken erhältlich. Jede Filmtablette enthält entweder 4 mg oder 8 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimepirid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid schwarz und/oder rot (E172).

Wie Avaglim aussieht und Inhalt der Packung

Avaglim 4 mg/4 mg Filmtabletten sind rosa, abgerundete, dreieckige Filmtabletten und auf einer Seite mit „gsk“, auf der anderen mit „4/4“ gekennzeichnet.

Avaglim 8 mg/4 mg Filmtabletten sind rote, bikonvexe, abgerundete, dreieckige Filmtabletten und auf einer Seite mit „gsk“, auf der anderen mit „8/4“ gekennzeichnet.

Die Tabletten stehen in Blisterpackungen mit 14, 28, 56, 84 und 112 Filmtabletten zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer: SmithKline Beecham Ltd., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα/Griechenland

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος/Zypern

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.