

Πίνακας 3. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με γλιμεπιρίδη από δεδομένα κλινικών μελετών και δεδομένα μετά την κυκλοφορία

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
ακοκκιοκυττάρωση	Σπάνια
κοκκιοκυτταροπενία	Σπάνια
πανκυτταροπενία	Σπάνια
αιμολυτική αναιμία	Σπάνια
θρομβοκυτταροπενία	Σπάνια
λευκοπενία	Σπάνια
ερυθροκυτταροπενία	Σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος⁶	
αλλεργική αγγειίτιδα	Πολύ σπάνια
αντιδράσεις υπερευαισθησίας ⁷	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
υπογλυκαιμία ⁸	Πολύ συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
έμετος	Πολύ σπάνια
διάρροια	Πολύ σπάνια
ναυτία	Πολύ σπάνια
κοιλιακή διάταση	Πολύ σπάνια
κοιλιακό άλγος	Πολύ σπάνια
κοιλιακές ενοχλήσεις	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων⁹	
ηπατίτιδα ¹⁰	Πολύ σπάνια
έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. με χολόσταση και ίκτερο)	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού¹¹	
υπερευαισθησία του δέρματος στο φως	Πολύ σπάνια
Παρακλινικές εξετάσεις	
μείωση νατρίου ορού	Πολύ σπάνια

⁶ Είναι πιθανή η εκδήλωση διασταυρούμενης αλλεργίας με τις σουλφονουλourίες, τις σουλφοναμίδες ή σχετικές ουσίες.

⁷ Ηπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να καταλήξουν σε σοβαρές αντιδράσεις με δύσπνοια, πτώση της αρτηριακής πίεσης και μερικές φορές καταπληξία.

⁸ Με βάση αυτά τα όσα είναι γνωστά για τις άλλες σουλφονουλourίες, η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι παρατεταμένη. Σπάνια οι υπογλυκαιμικές αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν άμεσα, να είναι σοβαρές και η αντιμετώπισή τους να μην είναι πάντα εύκολη.

⁹ Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

¹⁰ Η ηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική ανεπάρκεια.

¹¹ Μπορεί να παρατηρηθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος με τη μορφή κνησμού, εξανθήματος και κνίδωσης.

Μπορεί να παρατηρηθούν προσωρινές διαταραχές της όρασης ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας, λόγω των μεταβολών στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία του AVAGLIM.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία της ροσιγλιταζόνης στους ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες εθελοντών η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε από του στόματος σε εφάπαξ δόσεις έως και 20 mg και ήταν καλά ανεκτή.

Η υπερδοσολογία με τις σουλφονουλουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της γλιμεπιρίδης, μπορεί να καταλήξει σε σοβαρή απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία διάρκειας 12 έως 72 ωρών, η οποία ενδέχεται να επανεμφανιστεί μετά από μία φαινομενική υποχώρηση. Τα συμπτώματα ενδέχεται να καθυστερήσουν έως και 24 ώρες μετά τη λήψη. Η νοσηλεία σε νοσοκομείο θα πρέπει να εξετάζεται αναλόγως των αναγκών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή συνιστάται να ξεκινά όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η γλιμεπιρίδη εμφανίζουν ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες και δεν αναμένεται η απομάκρυνσή τους με την αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί από του στόματος φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος, Κωδικός ATC: A10BD04.

Το AVAGLIM συνδυάζει δύο αντιδιαβητικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: Η μηλεϊνική ροσιγλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και η γλιμεπιρίδη, μέλος της κατηγορίας των σουλφονουλουργιών. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν κυρίως ελαττώνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη και οι σουλφονουλουργίες δρουν κυρίως διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα λειτουργικά παγκρεατικά β-κύτταρα. Μια μελέτη που συνέκρινε το AVAGLIM με τη μονοθεραπεία με ροσιγλιταζόνη ή γλιμεπιρίδη, κατέδειξε αυξανόμενο όφελος όσον αφορά το γλυκαιμικό έλεγχο του σταθερού συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν νέα δεδομένα ασφάλειας. Το πρόγραμμα κλινικής δοκιμής για την υποστήριξη αυτού του σταθερού δοσολογικού συνδυασμού συνέκρινε τη ροσιγλιταζόνη και τη γλιμεπιρίδη μόνο έναντι της μονοθεραπείας με γλιμεπιρίδη και όχι με άλλες σουλφονουλουργίες.

Ροσιγλιταζόνη

Η ροσιγλιταζόνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των πυρηνικών υποδοχέων PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) και ανήκει στην κατηγορία των θειαζολιδινεδιονικών αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία ελαττώνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, το σκελετικό μυ και το ήπαρ.

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης έχει καταδειχθεί σε ένα αριθμό ζωικών μοντέλων διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων όπως αποδείχθηκε από την αύξηση της παγκρεατικής νησιδιακής μάζας και από την περιεκτικότητα σε ινσουλίνη, και απέτρεψε την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας σε πειραματικά μοντέλα διαβήτη τύπου 2. Η ροσιγλιταζόνη δε διεγείρει την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης και δεν προκάλεσε υπογλυκαιμία σε αρουραίους και ποντίκια. Ο κύριος μεταβολίτης (ένα παρα-υδροξυ-θεικό) με υψηλή συγγένεια για τον διαλυτό ανθρώπινο PPAR γ , επέδειξε μία σχετικά μεγάλη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια. Η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως.

Σε κλινικές δοκιμές, το αποτέλεσμα της μείωσης της γλυκόζης του αίματος που παρατηρήθηκε με τη ροσιγλιταζόνη είναι σταδιακής έναρξης με τη μέγιστη σχεδόν μείωση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) να γίνεται εμφανής μετά από σχεδόν 8 εβδομάδες θεραπείας. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μείωση τόσο στη γλυκόζη νηστείας όσο και στη μεταγευματική γλυκόζη.

Η ροσιγλιταζόνη έχει συσχετιστεί με αυξήσεις του σωματικού βάρους. Σε μηχανιστικές μελέτες, η αύξηση του σωματικού βάρους αποδείχθηκε ότι οφειλόταν κυρίως σε αύξηση του υποδόριου λίπους και μείωση του σπλαγγχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη μείωσε την αντοχή στην ινσουλίνη και βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίστηκε επίσης με σημαντική μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ως συνέπεια διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η διπλή από του στόματος θεραπεία της ροσιγλιταζόνης μαζί με μία σουλφονουρία ή με μετφορμίνη οδήγησε σε αθροιστικά αποτελέσματα όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, η ροσιγλιταζόνη χορηγούμενη μία ή δύο φορές ημερησίως, επέφερε σταθερή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Η δράση της στη μείωση της γλυκόζης ήταν πιο έντονη στους παχύσαρκους ασθενείς. Δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη η μελέτη της έκβασης από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης, και επομένως δεν έχουν ακόμη καταδειχθεί τα μακροχρόνια οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο.

Η ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια θεραπείας 4-6 έτη (διάμεση διάρκεια 4 ετών), κατά την οποία η ροσιγλιταζόνη σε δόσεις 4 έως 8 mg/ημέρα συγκρίθηκε με τη μετφορμίνη (500 mg έως 2000 mg/ημέρα) και τη γλιβενκλαμίδα (2.5 έως 15 mg/ημέρα) σε 4351 ασθενείς οι οποίοι ήταν ελεύθεροι θεραπείας και οι οποίοι είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί (≤ 3 έτη) με διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της μονοθεραπείας (FPG > 10.0 mmol/L) κατά 63% συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% συγκριτικά με τη μετφορμίνη (HR 0.68, CI 0.55-0.85) κατά τη διάρκεια της μελέτης (έως 72 μήνες θεραπείας). Αυτό μεταφράζεται σε μια αθροιστική επίπτωση αποτυχίας της θεραπείας της τάξης του 10.3% για τη ροσιγλιταζόνη, 14.8% για τη μετφορμίνη και 23.3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα. Συνολικά, 43%, 47% και 42% των ατόμων στις ομάδες ροσιγλιταζόνης, γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης αντίστοιχα αποσύρθηκαν λόγω αιτιών άλλων από την αποτυχία της μονοθεραπείας. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων στην εξέλιξη της νόσου ή στην μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή έκβαση δεν έχει προσδιορισθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτή την μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε μία από τις θεραπείες, περιλαμβανομένης της συνεχόμενης αύξησης βάρους με τη ροσιγλιταζόνη. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η κλινική δοκιμή RECORD (Αξιολόγηση της Ροσιγλιταζόνης για Καρδιακά Αποτελέσματα και Ρύθμιση της γλυκαιμίας στον Διαβήτη), ήταν μια μεγάλη (4,447 άτομα), ανοικτή προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5 χρόνια), στην οποία ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ο οποίος ελεγχόταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ή σουλφονουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη ροσιγλιταζόνης, μετφορμίνης ή σουλφονουρίας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 7 έτη. Το καταληκτικό πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου (το οποίο περιλάμβανε νοσηλεία λόγω καρδιακής κάμψης) ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι μέσες δόσεις κατά το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Τυχαιοποιημένη θεραπεία†	Μέση δόση κατά το τέλος της θεραπείας τυχαιοποίησης
Ροσιγλιταζόνη (σουλφονουρία ή	6.7 (1.9) mg

μετφορμίνη)	
Σουλφονυλουρία (με συγχορηγούμενη μετφορμίνη)	
Γλιμεπιρίδη*	3.6 (1.8) mg
μετφορμίνη (με συγχορηγούμενη σουλφονυλουρία)	1995.5 (682.6) mg

*Παρόμοιες σχετικές αποτελεσματικές δόσεις (δηλ. περίπου η μισή μέγιστη δόση) για άλλες σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδα και γλυκαζίδη).

† Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επιλεγμένη θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση σε συνδυασμό με τη σωστή συγχορηγούμενη θεραπεία και με αξιολογήσιμα δεδομένα.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταληκτικών πρωτευόντων τελικών σημείων για τη ροσιγλιταζόνη (321/2220) έναντι της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), γεγονός που συμφωνεί με το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας του 1,20 (μη κατωτερότητα $p = 0.02$). Τα HR και CI για σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν: θάνατος από κάθε αιτία (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Μείζονα Ανεπιθύμητα καρδιακά Επεισόδια – καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), καρδιαγγειακός θάνατος (HR 0.84, CI 0.59-1.18), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 1.14, CI 0.80-1.63) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0.72, CI 0.49-1.06). Σε μια υπομελέτη στους 18 μήνες, η διπλή θεραπεία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν μη κατώτερη από τον συνδυασμό σουλφονυλουρίας συν μετφορμίνης για την μείωση της HbA1c. Κατά την τελική ανάλυση στα 5 χρόνια παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μείωση της HbA1c κατά 0.14% έναντι της αρχικής τιμής στους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη ροσιγλιταζόνης έναντι αύξησης κατά 0,17% για τους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη σουλφονυλουρίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με τυχαιοποιημένη θεραπεία διπλού συνδυασμού ($p < 0.0001$ για τη διαφορά θεραπείας). Παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση μείωση της HbA1c κατά 0,24% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη μετφορμίνης ($p = 0,0083$ για διαφορά θεραπείας). Υπήρξε μια σημαντική αύξηση της καρδιακής κάμψης (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) και των οστικών καταγμάτων (Αναλογία Κινδύνου 1.57, CI 1.26-1.97) στις θεραπείες που περιείχαν ροσιγλιταζόνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ένα σύνολο 564 ασθενών αποσύρθηκε από την καρδιαγγειακή παρακολούθηση το οποίο αποτελείτο κατά 12,3% από ασθενείς με ροσιγλιταζόνη και κατά 13% από ασθενείς της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο, αντιπροσωπεύοντας το 7,2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και 2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Γλιμεπιρίδη

Η γλιμεπιρίδη είναι μία από του στόματος λαμβανόμενη δραστική υπογλυκαιμική ουσία που ανήκει στην ομάδα των σουλφονυλουριών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Η γλιμεπιρίδη δρα κυρίως διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα βήτα-κύτταρα του παγκρέατος. Όπως και με τις άλλες σουλφονυλουρίες, αυτή η δράση βασίζεται στη βελτίωση της ανταπόκρισης του παγκρεατικού βήτα κυττάρου στη φυσιολογική διέγερση της γλυκόζης. Επιπλέον, η γλιμεπιρίδη φαίνεται να έχει προεξάρχουσες εξωπαγκρεατικές επιδράσεις, οι οποίες ισχύουν και για τις άλλες σουλφονυλουρίες.

Οι σουλφονυλουρίες ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης αποκλείοντας τους εξαρτώμενους από την ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων. Ο αποκλεισμός των διαύλων καλίου οδηγεί στην εκπόλωση των βήτα κυττάρων, γεγονός που μαζί με το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου, οδηγεί σε αυξημένη εισροή ασβεστίου στο κύτταρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ινσουλίνης με εξωκύττωση.

Η γλιμεπιρίδη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό στην πρωτεΐνη της μεμβράνης του βήτα κυττάρου, η οποία σχετίζεται με τους ευαίσθητους στην ATP διαύλους καλίου αλλά διαφέρει από το συνηθισμένο σημείο σύνδεσης των σουλφονυλουριών.

Στις εξωπαγκρεατικές επιδράσεις συμπεριλαμβάνονται η βελτίωση της ευαισθησίας του περιφερικού ιστού στην ινσουλίνη και η μείωση της ηπατικής πρόσληψης ινσουλίνης.

Η γλιμεπιρίδη πολύ γρήγορα αυξάνει τον αριθμό των ενεργών μορίων μεταφοράς γλυκόζης στις μεμβράνες του πλάσματος των μυϊκών κυττάρων και των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα τη διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης.

Η γλιμεπιρίδη αυξάνει τη δραστηριότητα της εξειδικευμένης για τη φωσφολιπάση C γλυκοσυλ-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με την επαγόμενη από φάρμακα λιπογένεση και γλυκογένεση σε μεμονωμένα λιποκύτταρα και μυϊκά κύτταρα.

Η γλιμεπιρίδη αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης αυξάνοντας την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του φρουκτοζο-2,6 διφωσφορικού, το οποίο με τη σειρά του αναστέλλει τη γλυκονεογένεση.

Η ελάχιστη δραστική από του στόματος δόση είναι περίπου 0,6 mg. Η δράση της γλιμεπιρίδης είναι δοσοεξαρτώμενη και αναπαραγώγιμη. Η φυσιολογική απόκριση της μείωσης της έκκρισης ινσουλίνης στην οξεία σωματική άσκηση, διατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γλιμεπιρίδη.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη δράση ανεξάρτητα από το αν το φάρμακο λαμβανόταν 30 λεπτά πριν ή αμέσως πριν από το γεύμα. Στους διαβητικούς ασθενείς, καλός μεταβολικός έλεγχος πέραν των 24 ωρών μπορεί να επιτευχθεί με μία και μόνο ημερήσια δόση.

Αν και ο υδροξυ μεταβολίτης της γλιμεπιρίδης προκάλεσε μικρή αλλά σημαντική μείωση στη γλυκόζη ορού, ευθύνεται μόλις για ένα μικρό μέρος της συνολικής δράσης του φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

AVAGLIM

Εφάπαξ από του στόματος δόσεις γλιμεπιρίδης σε 14 υγιή ενήλικα άτομα δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη σταθερή κατάσταση της φαρμακοκινητικής της ροσιγλιταζόνης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μειώσεις στις AUC και C_{max} της γλιμεπιρίδης μετά από επανειλημμένες δόσεις ροσιγλιταζόνης για οκτώ ημέρες σε υγιή ενήλικα άτομα.

Σε μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες νηστείας, οι AUC και C_{max} της ροσιγλιταζόνης και η AUC της γλιμεπιρίδης μετά από εφάπαξ δόση ενός δισκίου συνδυασμού των 4 mg/4 mg ήταν βιοϊσοδύναμες με την ταυτόχρονη χορήγηση 4 mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης.

Στην κατάσταση σίτισης, ο ρυθμός και ο βαθμός απορρόφησης του συνδυασμού ροσιγλιταζόνης-γλιμεπιρίδης 4mg/4mg ήταν ισοδύναμος με την ταυτόχρονη χορήγηση 4mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης. Η χορήγηση του συνδυασμού των 4 mg/4 mg με το φαγητό οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στη γλιμεπιρίδη σε σύγκριση με αυτήν που παρατηρήθηκε κατά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} και C_{max} της γλιμεπιρίδης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο κατά 30%, 19% και 55% αντίστοιχα. Για τη ροσιγλιταζόνη, οι τιμές της C_{max} ελαττώθηκαν περίπου κατά 32% με τη λήψη φαγητού.

Οι AUC και C_{max} της γλιμεπιρίδης αυξήθηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο μετά τη χορήγηση 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg, και 4 mg/4 mg του συνδυασμού ροσιγλιταζόνης-γλιμεπιρίδης.

Τα ακόλουθα αντιπροσωπεύουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους συστατικών του AVAGLIM.

Ροσιγλιταζόνη

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά την από του στόματος χορήγηση δόσεων 4 και 8 mg ήταν περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ροσιγλιταζόνης φτάνουν το μέγιστο μία ώρα μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν κατά προσέγγιση ανάλογες της δόσης εντός του θεραπευτικού δοσολογικού εύρους.

Η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης με τροφή δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στη συνολική έκθεση (AUC), αν και παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην C_{max} (περίπου κατά 20-28%) και καθυστέρηση στο t_{max} (περίπου κατά 1,75 h) σε σχέση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Αυτές οι μικρές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές και ως εκ τούτου η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης δεν είναι απαραίτητο να γίνεται σε συγκεκριμένο χρόνο σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης σε υγιείς εθελοντές είναι περίπου 14 l. Η σύνδεση της ροσιγλιταζόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ή την ηλικία. Η σύνδεση του κύριου μεταβολίτη (ένα παρα-υδροξυ-θειικό) στις πρωτεΐνες είναι πολύ υψηλή (>99,99%).

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και κανένα συστατικό του μητρικού φαρμάκου δεν απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι η N-διμεθυλίωση και η υδροξυλίωση, ακολουθούμενες από σύζευξη με θειικό και γλυκουρονικό οξύ. Η συνεισφορά του κύριου μεταβολίτη (ένα παρα-υδροξυ-θειικό) στη συνολική αντιυπεργλυκαιμική δραστηριότητα της ροσιγλιταζόνης στον άνθρωπο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δε μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συνεισφοράς του μεταβολίτη στη δραστηριότητα. Ωστόσο, αυτό δεν εγείρει θέματα ασφάλειας σχετικά με τον πληθυσμό στόχο ή τους ειδικούς πληθυσμούς καθώς αντενδείκνυται στην ηπατική δυσλειτουργία, ενώ στις κλινικές μελέτες φάσης III συμπεριλήφθηκε ένας σημαντικός αριθμός ηλικιωμένων ασθενών καθώς και ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, ενώ το CYP2C9 συνεισφέρει ελάχιστα.

Εφόσον δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή των CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, η πιθανότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων λόγω του μεταβολισμού με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του P450 είναι σημαντικά μειωμένη. Η ροσιγλιταζόνη επέδειξε μέτρια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Μία μελέτη *in vivo* αλληλεπίδρασης με τη βαρφαρίνη κατέδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά με τα υποστρώματα του CYP2C9 *in vivo*.

Απέκκριση

Η συνολική κάθαρση της ροσιγλιταζόνης του πλάσματος είναι περίπου 3l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 h. Δεν υπάρχει ένδειξη για μη αναμενόμενη συγκέντρωση της ροσιγλιταζόνης μετά από δοσολογία μία ή δύο φορές ημερησίως. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα με περίπου τα δύο τρίτα της δόσης να απεκκρίνονται μέσω αυτής της οδού, ενώ περίπου το 25% της δόσης απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων. Καμία δραστική ουσία δεν απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα ή στα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραδιενέργειας ήταν περίπου 130 h γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση των μεταβολιτών είναι πολύ αργή. Αναμένεται άθροιση των μεταβολιτών στο πλάσμα με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, ιδίως άθροιση του κύριου μεταβολίτη (ένα παρα-υδροξυ-θειικό) για τον οποίο αναμένεται αύξηση της συγκέντρωσης κατά 8 φορές.

Γλιμεπιρίδη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η γλιμεπιρίδη απορροφάται πλήρως (100%) από το γαστρεντερικό σωλήνα. Μελέτες εφάπαξ δόσης από του στόματος σε φυσιολογικά άτομα και πολλαπλών δόσεων από του στόματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν σημαντική απορρόφηση της γλιμεπιρίδης μία ώρα μετά τη χορήγηση και η C_{max} ήταν σχεδόν 2,5 h. Υπάρχει μία γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και μεταξύ των C_{max} και AUC.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε φυσιολογικά άτομα, ο όγκος κατανομής ήταν 8,81 (113 ml/kg) και η ολική κάθαρση ήταν 47,8 ml/min. Η σύνδεση στις πρωτεΐνες ήταν μεγαλύτερη από 99,5%.

Μεταβολισμός

Μετά από μία ενδοφλέβια ή από του στόματος δόση, η γλιμεπιρίδη μεταβολίζεται πλήρως με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι το κυκλοξυ – υδροξυ – μεθυλ - παράγωγο (M1) και το καρβοξυ - παράγωγο (M2). Το CYP2C9 έχει δείχθει ότι ενέχεται στο βιομετασχηματισμό της γλιμεπιρίδης σε M1. Το M1 μεταβολίζεται περαιτέρω σε M2 από ένα ή περισσότερα κυτοσολικά ένζυμα. Σε ένα πειραματικό μοντέλο το M1, όχι όμως και το M2, κατέχει περίπου το 1/3 της φαρμακολογικής δραστηριότητας σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Η κλινική σημαντικότητα της ικανότητας του M1 να μειώνει τη γλυκόζη είναι ασαφής.

Απέκκριση

Ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης της γλιμεπιρίδης είναι περίπου 5 έως 8 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ¹⁴C-γλιμεπιρίδης, το 60% περίπου της ολικής ραδιενέργειας εντοπίστηκε στα ούρα σε επτά ημέρες και ο M1 (κατά κύριο λόγο) και M2 αποτελούσαν το 80 έως 90% αυτής που ανιχνεύθηκε στα ούρα. Περίπου το 40% της ολικής ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα κι ο M1 και M2 (κατά κύριο λόγο) αποτελούσαν το 70% περίπου αυτών που ανιχνεύθηκαν στα κόπρανα. Δεν ανιχνεύθηκε μητρικό φάρμακο στα ούρα ή στα κόπρανα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς δεν παρατηρήθηκε σημαντική χολική έκκριση της γλιμεπιρίδης ή του M1 μεταβολίτη της.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο: Στον πληθυσμό αναφοράς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης ή της γλιμεπιρίδης μεταξύ των ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Στον πληθυσμό αναφοράς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, η ηλικία δε βρέθηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης ή της γλιμεπιρίδης σε σημαντικό βαθμό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Μετά τη θεραπεία με τη ροσιγλιταζόνη σε κίρρωτικούς ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία, η μη συζευγμένη C_{max} και AUC ήταν 2 και 3 φορές υψηλότερες από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλη, με μία διαφορά κατά 7 φορές στη μη συζευγμένη AUC μεταξύ των ασθενών. Δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς φαρμακοκινητικές μελέτες για τη γλιμεπιρίδη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, το AVAGLIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3)

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γλιμεπιρίδης σε ασθενείς υπό νεφρική διύλιση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μία μελέτη τιτλοποίησης πολλαπλών δόσεων με γλιμεπιρίδη που πραγματοποιήθηκε σε 16 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νεφρική δυσλειτουργία με τη χρήση δόσεων που κυμαίνονταν από 1 έως 8 mg ημερησίως για τρεις μήνες, έδειξε ότι όλοι οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 22 ml/min είχαν επαρκή έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης τους με ένα δοσολογικό σχήμα μόνο 1 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα με το συνδυασμό των προϊόντων του AVAGLIM. Τα ακόλουθα δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μεμονωμένα για τη ροσιγλιταζόνη ή τη γλιμεπιρίδη.

Ροσιγλιταζόνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με πιθανή κλινική συσχέτιση ήταν οι ακόλουθες: Αύξηση στον όγκο πλάσματος που συνοδεύτηκε από ελάττωση στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων και αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις στο βάρος του ήπατος, στην ALT πλάσματος (μόνο σε σκύλους) και στο λιπώδη ιστό. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλες θειαζολιδινεδιόνες.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας, η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε αρουραίους κατά τη μέση και προς το τέλος της κύησης, συσχετίστηκε με εμβρυϊκό θάνατο και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπρόσθετα, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε τη σύνθεση της οιστραδιόλης και προγεστερόνης από τις ωθήκες και μείωσε τα επίπεδα πλάσματος αυτών των ορμονών με αποτέλεσμα την επίδραση στους κύκλους οίστρου/εμμήνου ρύσεως και γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε πειραματικό μοντέλο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP), η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές της φαρμακολογικά δραστικής δόσης αύξησε την καρκινική πολλαπλότητα στο παχύ έντερο. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη προωθεί τη διαφοροποίηση και αναστροφή των μεταλλαξιογόνων μεταβολών των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων στο παχύ έντερο *in vitro*. Επιπρόσθετα, σε δύο σύστοιχες μελέτες γονοτοξικότητας *in vivo* και *in vitro* η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξική και δεν υπήρχε καμία ένδειξη καρκίνου στο παχύ έντερο σε μελέτες επιβίωσης της ροσιγλιταζόνης σε δύο είδη τρωκτικών.

Γλιμεπιρίδη

Προκλινικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο μετά από εκθέσεις που θεωρούνται επαρκώς μεγαλύτερες της μέγιστης ανθρώπινης έκθεσης, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση για κλινική χρήση ή προκλήθηκαν από φαρμακοδυναμική επίδραση (υπογλυκαιμία) της ουσίας. Αυτό βασίζεται σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων, γονοτοξικότητας και γονιμότητας. Μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης και μελέτες προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης έδειξαν δυσπλασία του οφθαλμού, σκελετικές ανωμαλίες, αποβολές και αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκών θανάτων.

Τα τοξικολογικά ευρήματα αναπαραγωγής μπορεί να συσχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση της γλιμεπιρίδης.

Σε αρουραίους που θηλάζαν η γλιμεπιρίδη απεκκρινόταν στο γάλα. Όταν χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις σε μητέρες-αρουραίους προκάλεσαν υπογλυκαιμία στους θηλάζοντες νεογέννητους αρουραίους (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

4/4

Πυρήνας δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλωμένο άμυλο (Τύπου Α)

Υπρομελλόζη (E464)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Λεπτό υμένιο επικάλυψης:

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E172)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (PVC/PVDC/αλουμίνιο). Συσκευασία 14, 28, 56, 84, ή 112 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Ηνωμένο Βασίλειο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

27 Ιουνίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)) <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVAGLIM 8 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη που αντιστοιχεί σε 8 mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης.

Έκδοχο

- περιέχει λακτόζη (περίπου 235 mg)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κόκκινα, αμφίκυρτα, στρογγυλεμένα τριγωνικά δισκία με τυπωμένο το “gsk” στη μία πλευρά και το “8/4” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AVAGLIM ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δεν είναι σε θέση να επιτύχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο με μονοθεραπεία με σουλφονουριές στη μέγιστη δοσολογία και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντένδειξης ή δυσανεξίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το AVAGLIM θα πρέπει να εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το AVAGLIM θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η κατάλληλη κλινική αξιολόγηση για τον προσδιορισμό του κινδύνου του ασθενούς να αναπτύξει υπογλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το AVAGLIM θα πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια του γεύματος (συνήθως του πρώτου κύριου γεύματος της ημέρας). Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, η επόμενη δεν θα πρέπει να αυξηθεί.

Για ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση υπό μονοθεραπεία με γλιμεπιρίδη (τυπικά 4 mg). Πριν την αλλαγή των ασθενών σε AVAGLIM θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση της ταυτόχρονης χορήγησης. Η πιθανότητα της απευθείας αλλαγής από μονοθεραπεία με γλιμεπιρίδη σε AVAGLIM μπορεί να εξεταστεί όπου ενδείκνυται κλινικά. Η δόση έναρξης είναι 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης συν 4 mg/ημέρα γλιμεπιρίδης (χορηγούμενη ως ένα δισκίο AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Ασθενείς που δεν είναι σε θέση να επιτύχουν γλυκαιμικό έλεγχο με τουλάχιστον τη μισή της μέγιστης δόσης μονοθεραπείας με άλλες σουλφονουριές (εκτός από χλωροπροπαμίδη, βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να χορηγούνται 4 mg ροσιγλιταζόνης ταυτόχρονα με τη δόση της σουλφονουρίας που ήδη λαμβάνεται. Μετά τη σταθεροποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε αυτές τις δόσεις, το AVAGLIM μπορεί να χορηγηθεί με δόση έναρξης 4 mg ροσιγλιταζόνης/4 mg γλιμεπιρίδης μία φορά την ημέρα.

Το AVAGLIM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για υποκατάσταση της ταυτόχρονης χορήγησης σουλφονυλουρίας και ροσιγλιταζόνης στα πλαίσια καθιερωμένης διπλής από του στόματος θεραπείας, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής λαμβάνει τουλάχιστον το μισό της μέγιστης δόσης της σουλφονυλουρίας.

Αν απαιτείται, η δόση της ροσιγλιταζόνης μπορεί να αυξηθεί μετά από 8 εβδομάδες. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 8 mg ροσιγλιταζόνης/4 mg γλιμεπιρίδης (χορηγούμενη ως ένα δισκίο AVAGLIM 8 mg/4 mg, μία φορά ημερησίως). Η αύξηση του συστατικού ροσιγλιταζόνη στα 8 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται προσεκτικά μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή σχετικά με την κατακράτηση υγρών (βλέπε 4.4 και 4.8).

Αν παρουσιαστούν υπογλυκαιμικά συμπτώματα ο ασθενής θα πρέπει να επιστρέψει στην ταυτόχρονη θεραπεία και να προσαρμοστεί κατάλληλα η δόση της γλιμεπιρίδης.

Ηλικιωμένοι

Λόγω της πιθανότητας ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας, η έναρξη και διατήρηση της θεραπείας με το AVAGLIM σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να είναι υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, λόγω της αυξημένης ευαισθησίας για εμφάνιση υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min):

- Για τους ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία με σουλφονυλουρία, εκτός της γλιμεπιρίδης, σε AVAGLIM, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

Το AVAGLIM αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min, βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το AVAGLIM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιά και έφηβοι

Το AVAGLIM δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε παιδιά κάτω των 18 ετών καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του AVAGLIM αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη, γλιμεπιρίδη, άλλες σουλφονυλουρίες ή σουλφοναμίδες ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (τάξης I ως IV κατά NYHA).
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- ηπατική δυσλειτουργία
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δηλ. κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min (συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής αιμοκάθαρσης).
- ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητικό κόμα

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το AVAGLIM δεν ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με μετφορμίνη και επομένως δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε τριπλό σχήμα θεραπείας από του στόματος για το διαβήτη.

Τα ακόλουθα αφορούν το AVAGLIM ή τις δύο μεμονωμένες δραστικές ουσίες (ροσιγλιταζόνη και γλιμεπιρίδη).

Υπογλυκαιμία

Ασθενείς που λαμβάνουν AVAGLIM ενδέχεται να εμφανίσουν δοσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι ασθενείς που έχουν εδραιωθεί σε ταυτόχρονη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη και χλωροπροπαμίδη να μην αλλάξουν σε AVAGLIM, καθώς η χλωροπροπαμίδη έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σε περίπτωση ύπαρξης παραγόντων κινδύνου για υπογλυκαιμία (συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας, του χαμηλού σωματικού βάρους, της ελλιπούς σίτισης, της ταυτόχρονης χορήγησης άλλων συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.5) ή αλλαγής του τρόπου ζωής του ασθενούς) ενδέχεται να απαιτηθεί η επιστροφή στην ταυτόχρονη θεραπεία και τιτλοποίηση της δόσης της γλιμεπιρίδης προς τα κάτω. Το ενδεχόμενο αλλαγής σε ινσουλίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε καταστάσεις στρες (π.χ. τραύμα, χειρουργείο, λοιμώξεις).

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επισπεύσει σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ροσιγλιταζόνη ενδέχεται να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη κατακράτηση υγρών. Η πιθανή συμμετοχή της κατακράτησης υγρών στην αύξηση σωματικού βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά. Καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση σωματικού βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ινσουλίνη, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι που διαθέτουν μειωμένες καρδιακές εφεδρείες, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα που να οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής κατάστασης.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί επίσης πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας; οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί επίσης πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα ΜΣΑΦ και η ροσιγλιταζόνη συσχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η ινσουλίνη θα πρέπει να προστίθεται μόνο σε προϋπάρχουσα αγωγή με ροσιγλιταζόνη σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή επίτηρηση.

Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από το σύνολο 42 βραχυχρόνιων κλινικών μελετών έδειξε ότι η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, στο σύνολο τους τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου/ροσιγλιταζόνη(βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά είναι περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Συνεπώς, προληπτικά, η χρήση της ροσιγλιταζόνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με συμπτώματα ισχαιμικού μυοκαρδίου.

Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ένα ΟΣΣ δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ροσιγλιταζόνη. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς

τους ασθενείς, η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει επομένως να δοθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν και θα πρέπει να διακοπεί κατά την οξεία φάση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της ροσιγλιταζόνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT >2,5 X ανώτατο φυσιολογικό όριο). Επομένως, τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το AVAGLIM σε όλους τους ασθενείς και κατόπιν περιοδικά με βάση τα κλινικά δεδομένα. Η θεραπεία με το AVAGLIM δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη (ALT >2,5 X ανώτατο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Εάν η ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη είναι αυξημένη σε επίπεδα > 3X του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμηθούν το συντομότερο δυνατόν. Αν τα επίπεδα της ALT παραμείνουν >3X του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, στα οποία μπορεί να συμπεριλαμβάνονται ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία και/ή σκούρα χρώση ούρων, θα πρέπει να γίνει έλεγχος των ηπατικών ενζύμων. Εν αναμονή των εργαστηριακών εξετάσεων, η απόφαση για τη συνέχιση ή όχι της θεραπείας με το AVAGLIM από τον ασθενή, θα πρέπει να ληφθεί με γνώμονα τα κλινικά δεδομένα. Αν παρατηρηθεί ίκτερος, η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Οφθαλμικές διαταραχές

Αναφορές μετά την κυκλοφορία για έναρξη ή επιδείνωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με μειωμένη οπτική οξύτητα έχουν αναφερθεί με θειαζολιδινεδιόνες, συμπεριλαμβανομένης και της ροσιγλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν είναι ξεκάθαρο αν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της ροσιγλιταζόνης και του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά οι συνταγογραφούντες θα πρέπει να είναι ενήμεροι της πιθανότητας αυτής αν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα και θα πρέπει να εξετάσουν την πιθανότητα παραπομπής τους για οφθαλμολογική αξιολόγηση.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min) υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4). Συνιστάται η κατάλληλη παρακολούθηση.

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ωορρηξία.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν λάβει ροσιγλιταζόνη. Αν και σε προ-κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ορμονική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 5.3), δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Επάνεμφάνιση της ωορρηξίας μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που προηγουμένως δεν εμφάνιζαν ωορρηξία λόγω της αντοχής στην ινσουλίνη, ως αποτέλεσμα της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Αύξηση σωματικού βάρους

Σε κλινικές δοκιμές με ροσιγλιταζόνη υπήρχαν ενδείξεις δόσοεξαρτώμενης αύξησης σωματικού βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Ως εκ τούτου το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αιματολογικός έλεγχος

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνδέεται με δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVAGLIM.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το AVAGLIM απαιτείται περιοδική αιματολογική παρακολούθηση (ιδιαίτερα των λευκοκυττάρων και των θρομβοκυττάρων).

Η θεραπεία των ασθενών που έχουν ανεπάρκεια G6PD με σουλφονουλουρία, μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία. Εφόσον η γλιμεπιρίδη ανήκει στην χημική ομάδα των φαρμάκων σουλφονουλουρίας, πρέπει να εξασκείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD και να εξετάζεται άλλη επιλογή εκτός της σουλφονουλουρίας.

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καταγμάτων οστών σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των καταγμάτων συνέβη στα άνω άκρα και στο κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων. Στις γυναίκες αυτή η αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παρατηρήθηκε μετά το πρώτο έτος της αγωγής και διήρκησε κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη φροντίδα των ασθενών, ιδίως των γυναικών, που λαμβάνουν αγωγή με ροσιγλιταζόνη.

Χορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης αναστολέων (π.χ. γεμφιπροζίλη) ή επαγωγέων του CYP2C8 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η γλιμεπιρίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης αναστολέων (π.χ. φλουκοναζόλη) ή επαγωγέων (βλέπε παράγραφο 4.5) του CYP2C9. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Αναπροσαρμογή της δόσης του AVAGLIM εντός της ενδεικνυόμενης δοσολογίας ή αλλαγές στη διαβητική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Τα δισκία AVAGLIM περιέχουν λακτόζη και επομένως δε θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης για το AVAGLIM. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση των δραστικών ουσιών σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και σε ευρεία κλινική χρήση δεν έχει αναδείξει μη αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις. Τα ακόλουθα αφορούν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες (ροσιγλιταζόνη και γλιμεπιρίδη).

Ροσιγλιταζόνη

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, ενώ το CYP2C9 αποτελεί μία ελάσσονα οδό.

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα υποστρώματα ή τους αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (αναστολέας του CYP2C8) είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά δύο φορές των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει πιθανότητα αύξησης του κινδύνου εμφάνισης δόσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης της ροσιγλιταζόνης. Προσεκτική παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέας του CYP2C8) είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 66% των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η έκθεση στη ροσιγλιταζόνη να επηρεάζεται επίσης και από άλλους επαγωγείς (π.χ. φαινοτοϊνή, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, λειχηνόχορτο (St John's wort)). Ενδέχεται να απαιτείται αύξηση της δόσης της ροσιγλιταζόνης. Προσεκτική παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροσιγλιταζόνης με άλλους από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες, μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, γλιβενκλαμίδη και ακαρβόζη δεν προκάλεσε καμία κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις από την ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με διγοξίνη, το υπόστρωμα του CYP2C9 βαρφαρίνη, τα υποστρώματα του CYP3A4 νιφεδιπίνη, αιθινυλοιστραδιόλη ή νορεθιδρόνη.

Γλιμεπιρίδη

Αν η γλιμεπιρίδη ληφθεί ταυτόχρονα με συγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα, ενδέχεται να παρατηρηθεί τόσο ανεπιθύμητη αύξηση όσο και ελάττωση της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιμεπιρίδης. Για το λόγο αυτό η λήψη άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων θα πρέπει να γίνεται μόνο κατόπιν ενημέρωσης (ή με συνταγή) του γιατρού.

Η γλιμεπιρίδη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 2C9 (CYP2C9). Ο μεταβολισμός της είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη) ή αναστολέων (π.χ. φλουκοναζόλη) του CYP2C9.

Τα αποτελέσματα από μία in vivo μελέτη αλληλεπίδρασης που αναφέρεται στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η AUC της γλιμεπιρίδης αυξάνεται περίπου 2 φορές από τη φλουκοναζόλη, έναν από τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9.

Με βάση την εμπειρία με τη γλιμεπιρίδη και άλλες σουλφονουλουρίες, θα πρέπει να αναφερθούν οι παρακάτω αλληλεπιδράσεις.

Ενίσχυση της ικανότητας μείωσης της γλυκόζης αίματος και επομένως, σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν λαμβάνεται ένα από τα ακόλουθα φάρμακα, μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία, για παράδειγμα:

φαινυλβουταζόνη, αζαπροπαζόνη και οξυφαινβουταζόνη
ινσουλίνη και από του στόματος αντιδιαβητικά προϊόντα,

μετφορμίνη,
σαλικυλικά και p-αμινο-σαλικυλικό οξύ,
αναβολικά στεροειδή και οι ανδρικές φυλετικές ορμόνες
χλωραμφενικόλη
κουμαρινικά αντιπηκτικά,
φαινφλουραμίνη,

φιβράτες
αναστολείς ΜΕΑ
φλουοξετίνη,
αλλοπουρινόλη,
συμπαθητικολυτικά,
κυκλο-, τρο- και ιφωσφαμίδες,

σουλφονπυραζόνη,
συγκεκριμένες σουλφοναμίδες
μακράς δράσης,
τετρακυκλίνες
αναστολείς της MAO
αντιβιοτικά κινολόνης
προβενεσίδη
μικοναζόλη
πεντοξυφυλλίνη (υψηλή δόση
παρεντερικά),
τριτοκουαλίνη
φλουκοναζόλη

Εξασθένηση της ικανότητας μείωσης της γλυκόζης αίματος και, επομένως, αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος μπορεί να παρατηρηθεί όταν λαμβάνεται ένα από τα ακόλουθα φάρμακα, για παράδειγμα:

οιστρογόνα και προγεσταγόνα,
διουρητικά της αγκύλης, θειαζιδικά διουρητικά,
διεγερτικοί παράγοντες του θυρεοειδούς, γλυκοκορτικοειδή,
παράγωγα φαινοθειαζίνης, χλωροπρομαζίνη,
αδρεναλίνη και συμπαθητικομιμητικά,
νικοτινικό οξύ (υψηλές δόσεις) και παράγωγα του νικοτινικού οξέος,
υπακτικά (μακροχρόνια χρήση),

φαινοτοΐνη, διαζοξίδη,
γλουκαγόνη, βαρβιτουρικά και ριφαμικίνη,
ακεταζολαμίδη.

Οι H₂ ανταγωνιστές, οι βήτα αποκλειστές, η κλονιδίνη και η ρεσερπίνη μπορεί να προκαλέσουν είτε ενίσχυση είτε εξασθένηση του υπογλυκαιμικού αποτελέσματος.

Υπό την επίδραση συμπαθητικολυτικών φαρμάκων όπως οι βήτα-αποκλειστές, η κλονιδίνη, η γουανεθιδίνη και η ρεσερπίνη, η αδρενεργική παλίνδρομη ρύθμιση της υπογλυκαιμίας μπορεί να εξασθενήσει ή να εκλείψει.

Η λήψη οιοπνεύματος μπορεί να ενισχύσει ή να εξασθενήσει την υπογλυκαιμική δράση της γλιμεπιρίδης με απρόβλεπτο τρόπο.

Η γλιμεπιρίδη μπορεί να ενισχύσει ή να εξασθενήσει τις δράσεις των κουμαρινικών παραγώγων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν διατίθενται προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία στο AVAGLIM.

Η ροσιγλιταζόνη έχει αναφερθεί ότι διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα και ότι είναι ανιχνεύσιμη σε εμβρυικούς ιστούς. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση και των δύο δραστικών ουσιών (ροσιγλιταζόνη και γλιμεπιρίδη) σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Επομένως, το AVAGLIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνιστάται η χρήση ινσουλίνης. Σε περίπτωση που κάποια ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή σε περίπτωση εγκυμοσύνης, η θεραπεία με το AVAGLIM θα πρέπει να διακόπτεται.

Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η γλιμεπιρίδη έχουν ανιχνευθεί στο γάλα των ζώων. Δεν είναι γνωστό εάν η γαλουχία θα οδηγήσει σε έκθεση του βρέφους στο φαρμακευτικό προϊόν. Επομένως, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το AVAGLIM κατά τη γαλουχία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, η πιθανότητα υπογλυκαιμίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εξέταση της ικανότητας του ασθενούς να εκτελέσει διάφορες εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή νοητικές ικανότητες (π.χ οδήγηση).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακάτω παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε ένα από τα επιμέρους συστατικά του AVAGLIM. Μια ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρεται για το σταθερό συνδυασμό αν δεν έχει παρατηρηθεί σε ένα από τα επιμέρους συστατικά του AVAGLIM ή αν εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που καταγράφεται για το κάθε επιμέρους συστατικό.

AVAGLIM

Δεδομένα από διπλές-τυφλές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το προφίλ ασφάλειας της ταυτόχρονης χορήγησης ροσιγλιταζόνης και γλιμεπιρίδης είναι παρόμοιο με το συνδυασμένο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο δραστικών ουσιών. Περιορισμένα δεδομένα με το AVAGLIM είναι επίσης συμβατά με το συνδυασμένο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ροσιγλιταζόνη

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπεία παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση η κατηγορία συχνότητας αντικατοπτρίζει την υψηλότερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητας δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των διαφορών στη διάρκεια των μελετών, των προϋπαρχουσών καταστάσεων και των χαρακτηριστικών των ασθενών στην αρχή της μελέτης. Οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών που βασίζονται σε εμπειρία από κλινικές μελέτες μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στην κλινική πράξη. Οι συχνότητες κατηγοριοποιούνται ως εξής: πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$, $< 1/10$, και όχι συχνές $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μία επισκόπηση κλινικών μελετών οι οποίες περιλάμβαναν πάνω από 5.000 ασθενείς που λάμβαναν ροσιγλιταζόνη. Σε κάθε κατηγορία οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον πίνακα με μειούμενη συχνότητα για τη μονοθεραπεία με ροσιγλιταζόνη. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από δεδομένα κλινικών μελετών με ροσιγλιταζόνη

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας ανά θεραπευτικό σχήμα	
	Μονοθεραπεία με ροσιγλιταζόνη	Ροσιγλιταζόνη με σουλφονουλουρία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
αναιμία	Συχνά	Συχνά
λευκοπενία		Συχνά
θρομβοκυτταροπενία		Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Υπερχοληστερολαιμία ¹	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά	Συχνά
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά
αύξηση σωματικού βάρους	Συχνά	Συχνά
αυξημένη όρεξη	Συχνά	Όχι συχνά
υπογλυκαιμία		Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
ζάλη*		Συχνά
Καρδιακές διαταραχές		
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά
ισχαιμία του μυοκαρδίου ^{3*}	Συχνά	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
οίδημα	Συχνά	Πολύ συχνά

*Η κατηγορία συχνότητας για την επίπτωση αυτού του συμβάματος, όπως βρέθηκε από δεδομένα των ομάδων εικονικού φαρμάκου στις κλινικές μελέτες, είναι 'συχνή'.

¹ Υπερχοληστερολαιμία αναφέρθηκε στο 5,3% των ασθενών που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη (μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία από του στόματος). Σε μακροχρόνιες μελέτες τα αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης συσχετίστηκαν με αύξηση τόσο στην LDLc όσο και στην HDLc, αλλά ο λόγος ολικής χοληστερόλης: HDLc παρέμεινε αμετάβλητος ή βελτιώθηκε. Συνολικά, αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν διακοπή της θεραπείας.

² Αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε θεραπευτικά σχήματα μαζί με μία σουλφανυλουρία (είτε ως διπλή είτε ως τριπλή θεραπεία) και εμφανίστηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ινσουλίνη (η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε προϋπάρχουσα αγωγή με ινσουλίνη) ήταν 2,4%, συγκριτικά με μόνο ινσουλίνη, 1.1%.

Επιπλέον σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA, μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας ενός έτους μελέτη έδειξε, επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο 6,4% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με το 3,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

³ Σε μία αναδρομική ανάλυση στοιχείων από 42 συγκεντρωτικές βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες, η συνολική επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται τυπικά με ισχαιμία μυοκαρδίου, ήταν υψηλότερη στα σχήματα που περιείχαν ροσιγλιταζόνη, 2,00% έναντι συνδυασμού δραστικού και εικονικού φαρμάκου των άλλων, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,004 – 1,69)]. Αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε καθιερωμένη θεραπεία με ινσουλίνη και σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν νιτρώδη για διεγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε μια αναθεώρηση της αναδρομικής ανάλυσης η οποία περιελάμβανε 10 περαιτέρω μελέτες που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισαγωγής, αλλά δεν ήταν διαθέσιμες κατά την αρχική ανάλυση, η συνολική επίπτωση των επεισοδίων που σχετίζονταν τυπικά με καρδιακή ισχαιμία δεν ήταν στατιστικά διαφορετική για τα φαρμακευτικά σχήματα που περιλάμβαναν ροσιγλιταζόνη, 2,21% έναντι των συνδυασμένων ενεργών και εικονικών συγκρινόμενων, 2,08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Σε μια προοπτική μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5,έτη) τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία συμβάντων καρδιαγγειακών θανάτων ή εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν παρόμοια ανάμεσα στην ροσιγλιταζόνη και τα συγκρινόμενα [HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Δυο άλλες μακράς διάρκειας προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (9,620 ασθενείς, διάρκεια μελέτης >3 ετών σε κάθε μελέτη), συνέκριναν ροσιγλιταζόνη με άλλους εγκεκριμένους από του στόματος χορηγούμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή εικονικό φάρμακο, δεν έχουν επιβεβαιώσει ή αποκλείσει τον πιθανό κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας. Στην ολότητά τους, τα διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο ισχαιμίας είναι ατελέσφορα.

⁴ Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των οστικών καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς, που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μια μελέτη μονοθεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης σε γυναίκες που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη ήταν 9,3% (2,7 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με 5,1% (1,5 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη μετοφορμίνη ή 3,5% (1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για την γλιβενκλαμίδη. Σε μια άλλη μακροχρόνια μελέτη υπήρξε αυξημένη επίπτωση των οστικών καταγμάτων για τα άτομα που άνηκαν στην ομάδα συνδυασμού της ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο [8.3% έναντι 5.3%, αναλογία κινδύνου 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ο κίνδυνος κατάγματος παρουσιάστηκε υψηλότερος στις γυναίκες έναντι της ομάδας ελέγχου [11.5% έναντι 6.3%, αναλογία κινδύνου 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], από ότι στους άντρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [5.3% έναντι 4.3%, αναλογία κινδύνου 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε άντρες μετά από μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης. Η πλειονότητα των καταγμάτων καταγράφηκε στα άνω άκρα και τα κατώτερα άκρα (βλέπε παράγραφο 4.4)..

Σε διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές με ροσιγλιταζόνη, η επίπτωση αύξησης της ALT σε επίπεδα μεγαλύτερα από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο ήταν ίση με αυτή του εικονικού φαρμάκου (0,2%) και μικρότερη από αυτή των δραστικών παραγόντων σύγκρισης (0,5%)

μετορμίνη/σουλφονουλourίες). Η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ και το χοληφόρο σύστημα ήταν <1,5% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας και παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία

Επιπλέον των ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 διαπιστώθηκαν κατά τη χρήση της ροσιγλιταζόνης μετά από την έγκριση. Οι συχνότητες κατηγοριοποιούνται ως εξής: σπάνιες $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ και πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Πίνακας 2. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από δεδομένα μετά την κυκλοφορία της ροσιγλιταζόνης

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
ταχεία και υπερβολική αύξηση σωματικού βάρους	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού)	
αναφυλακτική αντίδραση	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	
οίδημα της κηλίδας	Σπάνια
Καρδιακές διαταραχές	
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/πνευμονικό οίδημα	Σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία, κυρίως διαπιστωμένη από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ⁵	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος)	
αγγειοοίδημα	Πολύ σπάνια
δερματικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, κνησμός, ερύθημα)	Πολύ σπάνια

⁵Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί θάνατοι.

Γλιμεπιρίδη

Δεδομένα από κλινικές μελέτες και δεδομένα μετά την κυκλοφορία

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά κατηγορία συχνότητας βάσει της εμπειρίας με γλιμεπιρίδη και άλλες σουλφονουλορίες. Οι συχνότητες κατηγοριοποιούνται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000, < 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$ συμπεριλαμβανόμενων μεμονωμένων αναφορών).

Πίνακας 3. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με γλιμεπιρίδη από δεδομένα κλινικών μελετών και δεδομένα μετά την κυκλοφορία

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
ακοκκιοκυττάρωση	Σπάνια
κοκκιοκυτταροπενία	Σπάνια
πανκυτταροπενία	Σπάνια
αιμολυτική αναιμία	Σπάνια
θρομβοκυτταροπενία	Σπάνια
λευκοπενία	Σπάνια
ερυθροκυτταροπενία	Σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος⁶	
αλλεργική αγγειίτιδα	Πολύ σπάνια
αντιδράσεις υπερευαισθησίας ⁷	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
υπογλυκαιμία ⁸	Πολύ συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
έμετος	Πολύ σπάνια
διάρροια	Πολύ σπάνια
ναυτία	Πολύ σπάνια
κοιλιακή διάταση	Πολύ σπάνια
κοιλιακό άλγος	Πολύ σπάνια
κοιλιακές ενοχλήσεις	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων⁹	
Ηπατίτιδα ¹⁰	Πολύ σπάνια
έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. με χολόσταση και ίκτερο)	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού¹¹	
υπερευαισθησία του δέρματος στο φως	Πολύ σπάνια
Παρακλινικές εξετάσεις	
μείωση νατρίου ορού	Πολύ σπάνια

⁶ Είναι πιθανή η εκδήλωση διασταυρούμενης αλλεργίας με τις σουλφονουλορίες, τις σουλφοναμίδες ή σχετικές ουσίες.

⁷ Ηπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να καταλήξουν σε σοβαρές αντιδράσεις με δύσπνοια, πτώση της αρτηριακής πίεσης και μερικές φορές καταπληξία.

⁸ Με βάση όσα είναι γνωστά για τις άλλες σουλφονουλουρίες, η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι παρατεταμένη. Σπάνια οι υπογλυκαιμικές αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν άμεσα, να είναι σοβαρές και η αντιμετώπισή τους να μην είναι πάντα εύκολη.

⁹ Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

¹⁰ Η ηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική ανεπάρκεια.

¹¹ Μπορεί να παρατηρηθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος με τη μορφή κνησμού, εξανθήματος και κνίδωσης.

Μπορεί να παρατηρηθούν προσωρινές διαταραχές της όρασης ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας, λόγω των μεταβολών στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία του AVAGLIM.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία της ροσιγλιταζόνης στους ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες εθελοντών η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε από του στόματος σε εφάπαξ δόσεις έως και 20 mg και ήταν καλά ανεκτή.

Η υπερδοσολογία με τις σουλφονουλουρίες, συμπεριλαμβανομένης και της γλιμεπιρίδης, μπορεί να καταλήξει σε σοβαρή απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία διάρκειας 12 έως 72 ωρών, η οποία ενδέχεται να επανεμφανιστεί μετά από μία φαινομενική υποχώρηση. Τα συμπτώματα ενδέχεται να καθυστερήσουν έως και 24 ώρες μετά τη λήψη. Η νοσηλεία σε νοσοκομείο θα πρέπει να εξετάζεται αναλόγως των αναγκών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή συνιστάται να ξεκινά όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η γλιμεπιρίδη εμφανίζουν ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες και δεν αναμένεται η απομάκρυνσή τους με την αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί από του στόματος φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος, Κωδικός ATC: Δεν έχει προσδιορισθεί ακόμα.

Το AVAGLIM συνδυάζει δύο αντιδιαβητικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: Η μηλαινική ροσιγλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και η γλιμεπιρίδη, μέλος της κατηγορίας των σουλφονουλουριών. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν κυρίως ελαττώνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη και οι σουλφονουλουρίες δρουν κυρίως διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα λειτουργικά παγκρεατικά β-κύτταρα. Μια μελέτη που συνέκρινε το AVAGLIM με τη μονοθεραπεία με ροσιγλιταζόνη ή γλιμεπιρίδη, κατέδειξε αυξανόμενο όφελος όσον αφορά το γλυκαιμικό έλεγχο του σταθερού συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν νέα δεδομένα ασφάλειας. Το πρόγραμμα κλινικής δοκιμής για την υποστήριξη αυτού του σταθερού δοσολογικού συνδυασμού συνέκρινε τη ροσιγλιταζόνη και τη γλιμεπιρίδη μόνο έναντι της μονοθεραπείας με γλιμεπιρίδη και όχι με άλλες σουλφονουλουρίες.

Ροσιγλιταζόνη

Η ροσιγλιταζόνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των πυρηνικών υποδοχέων PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) και ανήκει στην κατηγορία των θειαζολιδινεδιονικών αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία ελαττώνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, το σκελετικό μυ και το ήπαρ.

Η αντυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης έχει καταδειχθεί σε ένα αριθμό ζωικών μοντέλων διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων όπως αποδείχθηκε από την αύξηση της παγκρεατικής νησιδιακής μάζας και από την περιεκτικότητα σε ινσουλίνη, και απέτρεψε την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας σε πειραματικά μοντέλα διαβήτη τύπου 2. Η ροσιγλιταζόνη δε διέγειρε την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης και δεν προκάλεσε υπογλυκαιμία σε αρουραίους και ποντίκια. Ο κύριος μεταβολίτης (ένα παρα-υδροξυ-θεικό) με υψηλή συγγένεια για τον διαλυτό ανθρώπινο PPAR γ , επέδειξε μία σχετικά μεγάλη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια. Η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως.

Σε κλινικές δοκιμές, το αποτέλεσμα της μείωσης της γλυκόζης του αίματος που παρατηρήθηκε με τη ροσιγλιταζόνη είναι σταδιακής έναρξης με τη μέγιστη σχεδόν μείωση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) να γίνεται εμφανής μετά από σχεδόν 8 εβδομάδες θεραπείας. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μείωση τόσο στη γλυκόζη νηστείας όσο και στη μεταγευματική γλυκόζη.

Η ροσιγλιταζόνη έχει συσχετιστεί με αυξήσεις του σωματικού βάρους. Σε μηχανιστικές μελέτες, η αύξηση του σωματικού βάρους αποδείχθηκε ότι οφειλόταν κυρίως σε αύξηση του υποδόριου λίπους και μείωση του σπλαγγνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη μείωσε την αντοχή στην ινσουλίνη και βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίστηκε επίσης με σημαντική μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ως συνέπεια διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η διπλή από του στόματος θεραπεία της ροσιγλιταζόνης μαζί με μία σουλφονυλουρία ή με μεταφορμίνη οδήγησε σε αθροιστικά αποτελέσματα όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, η ροσιγλιταζόνη χορηγούμενη μία ή δύο φορές ημερησίως, επέφερε σταθερή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Η δράση της στη μείωση της γλυκόζης ήταν πιο έντονη στους παχύσαρκους ασθενείς. Δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη η μελέτη της έκβασης από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης, και επομένως δεν έχουν ακόμη καταδειχθεί τα μακροχρόνια οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο.

Η ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια θεραπείας 4-6 έτη (διάμεση διάρκεια 4 ετών), κατά την οποία η ροσιγλιταζόνη σε δόσεις 4 έως 8 mg/ημέρα συγκρίθηκε με τη μετορμίνη (500 mg έως 2000 mg/ημέρα) και τη γλιβενκλαμίδα (2.5 έως 15 mg/ημέρα) σε 4351 ασθενείς οι οποίοι ήταν ελεύθεροι θεραπείας και οι οποίοι είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί (≤ 3 έτη) με διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της μονοθεραπείας (FPG >10.0 mmol/L) κατά 63% συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% συγκριτικά με τη μετορμίνη (HR 0.68, CI 0.55-0.85) κατά τη διάρκεια της μελέτης (έως 72 μήνες θεραπείας). Αυτό μεταφράζεται σε μια αθροιστική επίπτωση αποτυχίας της θεραπείας της τάξης του 10.3% για τη ροσιγλιταζόνη, 14.8% για τη μετορμίνη και 23.3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα. Συνολικά, 43%, 47% και 42% των ατόμων στις ομάδες ροσιγλιταζόνης, γλιβενκλαμίδης και μετορμίνης αντίστοιχα αποσύρθηκαν λόγω αιτιών άλλων από την αποτυχία της μονοθεραπείας. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων στην εξέλιξη της νόσου ή στην μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή έκβαση δεν έχει προσδιορισθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτή την μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε μία από τις θεραπείες, περιλαμβανομένης της συνεχόμενης αύξησης βάρους με τη ροσιγλιταζόνη. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η κλινική δοκιμή RECORD (Αξιολόγηση της Ροσιγλιταζόνης για Καρδιακά Αποτελέσματα και Ρύθμιση της γλυκαιμίας στον Διαβήτη), ήταν μια μεγάλη (4,447 άτομα), ανοικτή προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5 χρόνια), στην οποία ασθενείς με διαβήτη

τύπου 2 ο οποίος ελεγχόταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη ροσιγλιταζόνης, μετφορμίνης ή σουλφονυλουρίας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 7 έτη. Το καταληκτικό πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου (το οποίο περιλάμβανε νοσηλεία λόγω καρδιακής κάμψης) ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι μέσες δόσεις κατά το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Τυχαιοποιημένη θεραπεία†	Μέση δόση κατά το τέλος της θεραπείας τυχαιοποίησης
Ροσιγλιταζόνη (σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη)	6.7 (1.9) mg
Σουλφονυλουρία (με συγχορηγούμενη μετφορμίνη)	
Γλιμεπιρίδη*	3.6 (1.8) mg
μετφορμίνη (με συγχορηγούμενη σουλφονυλουρία)	1995.5 (682.6) mg

*Παρόμοιες σχετικές αποτελεσματικές δόσεις (δηλ. περίπου η μισή μέγιστη δόση) για άλλες σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδη και γλυκαζίδη).

† Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επιλεγμένη θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση σε συνδυασμό με τη σωστή συγχορηγούμενη θεραπεία και με αξιολογήσιμα δεδομένα.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταληκτικών πρωτευόντων τελικών σημείων για τη ροσιγλιταζόνη (321/2220) έναντι της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), γεγονός που συμφωνεί με το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας του 1,20 (μη κατωτερότητα $p = 0.02$). Τα HR και CI για σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν: θάνατος από κάθε αιτία (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Μείζονα Ανεπιθύμητα καρδιακά Επεισόδια – καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), καρδιαγγειακός θάνατος (HR 0.84, CI 0.59-1.18), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 1.14, CI 0.80-1.63) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0.72, CI 0.49-1.06). Σε μια υπομελέτη στους 18 μήνες, η διπλή θεραπεία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν μη κατώτερη από τον συνδυασμό σουλφονυλουρίας συν μετφορμίνης για την μείωση της HbA1c. Κατά την τελική ανάλυση στα 5 χρόνια παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μείωση της HbA1c κατά 0.14% έναντι της αρχικής τιμής στους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη ροσιγλιταζόνης έναντι αύξησης κατά 0,17% για τους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη σουλφονυλουρίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με τυχαιοποιημένη θεραπεία διπλού συνδυασμού ($p < 0.0001$ για τη διαφορά θεραπείας). Παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση μείωση της HbA1c κατά 0,24% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη μετφορμίνης ($p = 0,0083$ για διαφορά θεραπείας). Υπήρξε μια σημαντική αύξηση της καρδιακής κάμψης (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) και των οστικών καταγμάτων (Αναλογία Κινδύνου 1.57, CI 1.26-1.97) στις θεραπείες που περιείχαν ροσιγλιταζόνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ένα σύνολο 564 ασθενών αποσύρθηκε από την καρδιαγγειακή παρακολούθηση το οποίο αποτελείτο κατά 12,3% από ασθενείς με ροσιγλιταζόνη και κατά 13% από ασθενείς της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο, αντιπροσωπεύοντας το 7,2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και 2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Γλιμεπιρίδη

Η γλιμεπιρίδη είναι μία από του στόματος λαμβανόμενη δραστική υπογλυκαιμική ουσία που ανήκει στην ομάδα των σουλφονυλουριών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Η γλιμεπιρίδη δρα κυρίως διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα βήτα-κύτταρα του παγκρέατος. Όπως και με τις άλλες σουλφονυλουρίες, αυτή η δράση βασίζεται στη βελτίωση της ανταπόκρισης του παγκρεατικού βήτα κυττάρου στη φυσιολογική διέγερση της γλυκόζης. Επιπλέον, η γλιμεπιρίδη

φαίνεται να έχει προεξάρχουσες εξωπαγκρεατικές επιδράσεις, οι οποίες ισχύουν και για τις άλλες σουλφονουλορίες.

Οι σουλφονουλορίες ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης αποκλείοντας τους εξαρτώμενους από την ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων. Ο αποκλεισμός των διαύλων καλίου οδηγεί στην εκπόλωση των βήτα κυττάρων, γεγονός που μαζί με το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου, οδηγεί σε αυξημένη εισροή ασβεστίου στο κύτταρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ινσουλίνης με εξωκύτωση.

Η γλιμεπιρίδη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό στην πρωτεΐνη της μεμβράνης του βήτα κυττάρου, η οποία σχετίζεται με τους ευαίσθητους στην ATP διαύλους καλίου αλλά διαφέρει από το συνηθισμένο σημείο σύνδεσης των σουλφονουλοριών.

Στις εξωπαγκρεατικές επιδράσεις συμπεριλαμβάνονται η βελτίωση της ευαισθησίας του περιφερικού ιστού στην ινσουλίνη και η μείωση της ηπατικής πρόσληψης ινσουλίνης.

Η γλιμεπιρίδη πολύ γρήγορα αυξάνει τον αριθμό των ενεργών μορίων μεταφοράς γλυκόζης στις μεμβράνες του πλάσματος των μυϊκών κυττάρων και των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα τη διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης.

Η γλιμεπιρίδη αυξάνει τη δραστηριότητα της εξειδικευμένης για τη φωσφολιπάση C γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με την επαγόμενη από φάρμακα λιπογένεση και γλυκογένεση σε μεμονωμένα λιποκύτταρα και μυϊκά κύτταρα.

Η γλιμεπιρίδη αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης αυξάνοντας την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του φρουκτοζο-2,6 διφωσφορικού, το οποίο με τη σειρά του αναστέλλει τη γλυκονεογένεση.

Η ελάχιστη δραστική από του στόματος δόση είναι περίπου 0,6 mg. Η δράση της γλιμεπιρίδης είναι δοσοεξαρτώμενη και αναπαραγώγιμη. Η φυσιολογική απόκριση της μείωσης της έκκρισης ινσουλίνης στην οξεία σωματική άσκηση, διατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γλιμεπιρίδη.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη δράση ανεξάρτητα από το αν το φάρμακο λαμβανόταν 30 λεπτά πριν ή αμέσως πριν από το γεύμα. Στους διαβητικούς ασθενείς, καλός μεταβολικός έλεγχος πέραν των 24 ωρών μπορεί να επιτευχθεί με μία και μόνο ημερήσια δόση.

Αν και ο υδροξυ μεταβολίτης της γλιμεπιρίδης προκάλεσε μικρή αλλά σημαντική μείωση στη γλυκόζη ορού, ευθύνεται μόλις για ένα μικρό μέρος της συνολικής δράσης του φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

AVAGLIM

Εφάπαξ από του στόματος δόσεις γλιμεπιρίδης σε 14 υγιή ενήλικα άτομα δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη σταθερή κατάσταση της φαρμακοκινητικής της ροσιγλιταζόνης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μειώσεις στις AUC και C_{max} της γλιμεπιρίδης μετά από επανειλημμένες δόσεις ροσιγλιταζόνης για οκτώ ημέρες σε υγιή ενήλικα άτομα.

Σε μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες νηστείας, οι AUC και C_{max} της ροσιγλιταζόνης και η AUC της γλιμεπιρίδης μετά από εφάπαξ δόση ενός δισκίου συνδυασμού των 4 mg/4 mg ήταν βιοϊσοδύναμες με την ταυτόχρονη χορήγηση 4 mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης.

Στην κατάσταση σίτισης, ο ρυθμός και ο βαθμός απορρόφησης του συνδυασμού ροσιγλιταζόνης-γλιμεπιρίδης 4mg/4mg ήταν ισοδύναμος με την ταυτόχρονη χορήγηση 4mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης. Η χορήγηση του συνδυασμού των 4 mg/4 mg με το φαγητό οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στη γλιμεπιρίδη σε σύγκριση με αυτήν που παρατηρήθηκε κατά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} και C_{max} της γλιμεπιρίδης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο κατά 30%, 19% και 55% αντίστοιχα. Για τη ροσιγλιταζόνη, οι τιμές της C_{max} ελαττώθηκαν περίπου κατά 32% με τη λήψη φαγητού.

Οι AUC και C_{max} της γλιμεπιρίδης αυξήθηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο μετά τη χορήγηση 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg, και 4 mg/4 mg του συνδυασμού ροσιγλιταζόνης-γλιμεπιρίδης.

Τα ακόλουθα αντιπροσωπεύουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους συστατικών του AVAGLIM.

Ροσιγλιταζόνη

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά την από του στόματος χορήγηση δόσεων 4 και 8 mg ήταν περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ροσιγλιταζόνης φτάνουν το μέγιστο μία ώρα μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν κατά προσέγγιση ανάλογες της δόσης εντός του θεραπευτικού δοσολογικού εύρους.

Η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης με τροφή δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στη συνολική έκθεση (AUC), αν και παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην C_{max} (περίπου κατά 20-28%) και καθυστέρηση στο t_{max} (περίπου κατά 1,75 h) σε σχέση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Αυτές οι μικρές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές και ως εκ τούτου η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης δεν είναι απαραίτητο να γίνεται σε συγκεκριμένο χρόνο σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης σε υγιείς εθελοντές είναι περίπου 14 l. Η σύνδεση της ροσιγλιταζόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ή την ηλικία. Η σύνδεση του κύριου μεταβολίτη (ένα παρα-υδροξυ-θειικό) στις πρωτεΐνες είναι πολύ υψηλή (>99,99%).

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και κανένα συστατικό του μητρικού φαρμάκου δεν απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι η N-διμεθυλίωση και η υδροξυλίωση, ακολουθούμενες από σύζευξη με θειικό και γλυκουρονικό οξύ. Η συνεισφορά του κύριου μεταβολίτη (ένα παρα-υδροξυ-θειικό) στη συνολική αντιυπεργλυκαιμική δραστηριότητα της ροσιγλιταζόνης στον άνθρωπο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δε μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συνεισφοράς του μεταβολίτη στη δραστηριότητα. Ωστόσο, αυτό δεν εγείρει θέματα ασφάλειας σχετικά με τον πληθυσμό στόχο ή τους ειδικούς πληθυσμούς καθώς αντενδείκνυται στην ηπατική δυσλειτουργία, ενώ στις κλινικές μελέτες φάσης III συμπεριλήφθηκε ένας σημαντικός αριθμός ηλικιωμένων ασθενών καθώς και ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, ενώ το CYP2C9 συνεισφέρει ελάχιστα.

Εφόσον δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή των CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, η πιθανότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων λόγω του μεταβολισμού με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του P450 είναι σημαντικά μειωμένη. Η ροσιγλιταζόνη επέδειξε μέτρια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Μία μελέτη *in vivo* αλληλεπίδρασης με τη βαρφαρίνη κατέδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά με τα υποστρώματα του CYP2C9 *in vivo*.

Απέκκριση

Η συνολική κάθαρση της ροσιγλιταζόνης του πλάσματος είναι περίπου 3l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 h. Δεν υπάρχει ένδειξη για μη αναμενόμενη συγκέντρωση της ροσιγλιταζόνης μετά από δοσολογία μία ή δύο φορές ημερησίως. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα με περίπου τα δύο τρίτα της δόσης να απεκκρίνονται μέσω αυτής της οδού, ενώ περίπου το 25% της δόσης απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων. Καμία δραστική ουσία δεν απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα ή στα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραδιενέργειας ήταν περίπου 130 h γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση των μεταβολιτών είναι πολύ αργή. Αναμένεται άθροιση των μεταβολιτών στο πλάσμα με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

ιδίως άθροιση του κύριου μεταβολίτη (ένα παρα-υδροξυ-θεικό) για τον οποίο αναμένεται αύξηση της συγκέντρωσης κατά 8 φορές.

Γλιμεπιρίδη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η γλιμεπιρίδη απορροφάται πλήρως (100%) από το γαστρεντερικό σωλήνα. Μελέτες εφάπαξ δόσης από του στόματος σε φυσιολογικά άτομα και πολλαπλών δόσεων από του στόματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν σημαντική απορρόφηση της γλιμεπιρίδης μία ώρα μετά τη χορήγηση και η C_{max} ήταν σχεδόν 2,5 h. Υπάρχει μία γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και μεταξύ των C_{max} και AUC.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε φυσιολογικά άτομα, ο όγκος κατανομής ήταν 8,81 (113 ml/kg) και η ολική κάθαρση ήταν 47,8 ml/min. Η σύνδεση στις πρωτεΐνες ήταν μεγαλύτερη από 99,5%.

Μεταβολισμός

Μετά από μία ενδοφλέβια ή από του στόματος δόση, η γλιμεπιρίδη μεταβολίζεται πλήρως με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι το κυκλοξυ - υδροξυ - μεθυλ - παράγωγο (M1) και το καρβοξυ - παράγωγο (M2). Το CYP2C9 έχει δείχθει ότι ενέχεται στο βιομετασχηματισμό της γλιμεπιρίδης σε M1. Το M1 μεταβολίζεται περαιτέρω σε M2 από ένα ή περισσότερα κυτοσολικά ένζυμα. Σε ένα πειραματικό μοντέλο το M1, όχι όμως και το M2, κατέχει περίπου το 1/3 της φαρμακολογικής δραστηριότητας σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Η κλινική σημαντικότητα της ικανότητας του M1 να μειώνει τη γλυκόζη είναι ασαφής.

Απέκκριση

Ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης της γλιμεπιρίδης είναι περίπου 5 έως 8 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ^{14}C -γλιμεπιρίδης, το 60% περίπου της ολικής ραδιενέργειας εντοπίστηκε στα ούρα σε επτά ημέρες και ο M1 (κατά κύριο λόγο) και M2 αποτελούσαν το 80 έως 90% αυτής που ανιχνεύθηκε στα ούρα. Περίπου το 40% της ολικής ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα κι ο M1 και M2 (κατά κύριο λόγο) αποτελούσαν το 70% περίπου αυτών που ανιχνεύθηκαν στα κόπρανα. Δεν ανιχνεύθηκε μητρικό φάρμακο στα ούρα ή στα κόπρανα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς δεν παρατηρήθηκε σημαντική χολική έκκριση της γλιμεπιρίδης ή του M1 μεταβολίτη της.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο: Στον πληθυσμό αναφοράς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης ή της γλιμεπιρίδης μεταξύ των ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Στον πληθυσμό αναφοράς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, η ηλικία δε βρέθηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης ή της γλιμεπιρίδης σε σημαντικό βαθμό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Μετά τη θεραπεία με τη ροσιγλιταζόνη σε κίρρωτικούς ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία, η μη συζευγμένη C_{max} και AUC ήταν 2 και 3 φορές υψηλότερες από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλη, με μία διαφορά κατά 7 φορές στη μη συζευγμένη AUC μεταξύ των ασθενών. Δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς φαρμακοκινητικές μελέτες για τη γλιμεπιρίδη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, το AVAGLIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3)

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γλιμεπιρίδης σε ασθενείς υπό νεφρική διύλιση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μία μελέτη τιτλοποίησης πολλαπλών δόσεων με γλιμεπιρίδη που πραγματοποιήθηκε σε 16 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νεφρική δυσλειτουργία με τη χρήση δόσεων που κυμαίνονταν από 1 έως 8 mg ημερησίως για τρεις μήνες, έδειξε ότι όλοι οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη

από 22 ml/min είχαν επαρκή έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης τους με ένα δοσολογικό σχήμα μόνο 1 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα με το συνδυασμό των προϊόντων του AVAGLIM. Τα ακόλουθα δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μεμονωμένα για τη ροσιγλιταζόνη ή τη γλιμεπιρίδη.

Ροσιγλιταζόνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με πιθανή κλινική συσχέτιση ήταν οι ακόλουθες: Αύξηση στον όγκο πλάσματος που συνοδεύτηκε από ελάττωση στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων και αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις στο βάρος του ήπατος, στην ALT πλάσματος (μόνο σε σκύλους) και στο λιπώδη ιστό. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλες θειαζολιδινεδιόνες.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας, η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε αρουραίους κατά τη μέση και προς το τέλος της κύησης, συσχετίστηκε με εμβρυϊκό θάνατο και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπρόσθετα, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε τη σύνθεση της οιστραδιόλης και προγεστερόνης από τις ωοθήκες και μείωσε τα επίπεδα πλάσματος αυτών των ορμονών με αποτέλεσμα την επίδραση στους κύκλους οίστρου/εμμήνου ρύσεως και γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε πειραματικό μοντέλο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP), η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές της φαρμακολογικά δραστικής δόσης αύξησε την καρκινική πολλαπλότητα στο παχύ έντερο. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη προωθεί τη διαφοροποίηση και αναστροφή των μεταλλαξιόγνων μεταβολών των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων στο παχύ έντερο *in vitro*. Επιπρόσθετα, σε δύο σύστοιχες μελέτες γονοτοξικότητας *in vivo* και *in vitro* η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξική και δεν υπήρχε καμία ένδειξη καρκίνου στο παχύ έντερο σε μελέτες επιβίωσης της ροσιγλιταζόνης σε δύο είδη τρωκτικών.

Γλιμεπιρίδη

Προκλινικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο μετά από εκθέσεις που θεωρούνται επαρκώς μεγαλύτερες της μέγιστης ανθρώπινης έκθεσης, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση για κλινική χρήση ή προκλήθηκαν από φαρμακοδυναμική επίδραση (υπογλυκαιμία) της ουσίας. Αυτό βασίζεται σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων, γονοτοξικότητας και γονιμότητας. Μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης και μελέτες προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης έδειξαν δυσπλασία του οφθαλμού, σκελετικές ανωμαλίες, αποβολές και αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκών θανάτων.

Τα τοξικολογικά ευρήματα αναπαραγωγής μπορεί να συσχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση της γλιμεπιρίδης.

Σε αρουραίους που θηλάζαν η γλιμεπιρίδη απεκκρινόταν στο γάλα. Όταν χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις σε μητέρες-αρουραίους προκάλεσαν υπογλυκαιμία στους θηλάζοντες νεογέννητους αρουραίους (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

8/4

Πυρήνας δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (Τύπου Α)

Υπρομελλόζη (E464)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Λεπτό υμένιο επικάλυψης:
Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (PVC/PVDC/αλουμίνιο). Συσκευασία 14, 28, 56, 84, ή 112 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Ηνωμένο Βασίλειο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

27 Ιουνίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)) <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Δεν εφαρμόζεται.

• ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) οφείλει να διασφαλίσει ότι διαθέτει και εφαρμόζει σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 7.2 η οποία περιέχεται στην Ενότητα 1.8.1. της Άδειας Κυκλοφορίας, πριν και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται στη διεξαγωγή των μελετών και στις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες αναλύονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως έχει συμφωνηθεί στην έκδοση 4 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) το οποίο παρατίθεται στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε μεταγενέστερες ενημερώσεις του ΣΔΚ οι οποίες έχουν συμφωνηθεί από την Επιτροπή για τα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της CHMP πάνω στα συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, κάθε ενημερωμένο ΣΔΚ θα πρέπει να υποβάλλεται ταυτόχρονα με την επόμενη Περιοδική Έκθεση Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, ένα ενημερωμένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τις τρέχουσες Προδιαγραφές Ασφαλείας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Εντός 60 ημερών από την ολοκλήρωση ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).
- Μετά από απαίτηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Marketing Authorisation Suspended

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVAGLIM 4 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
rosiglitazone/glimepiride

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rosiglitazone maleate που αντιστοιχεί σε 4 mg rosiglitazone και 4 mg glimepiride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
84 δισκία
112 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

AVAGLIM 4 mg/4 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVAGLIM 4 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
rosiglitazone/glimepiride

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVAGLIM 8 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
rosiglitazone/glimepiride

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rosiglitazone maleate που αντιστοιχεί σε 8 mg rosiglitazone και 4 mg glimepiride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
84 δισκία
112 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

AVAGLIM 8 mg/4 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVAGLIM 8 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
rosiglitazone/glimepiride

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Marketing Authorisation Suspended

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

AVAGLIM 4 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
AVAGLIM 8 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ροσιγλιταζόνη/γλιμεπιρίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το Avaglim και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Avaglim
- 3 Πώς να πάρετε το Avaglim
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Avaglim
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ AVAGLIM ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Avaglim δισκία είναι ένας συνδυασμός δυο διαφορετικών φαρμάκων τα οποία ονομάζονται ροσιγλιταζόνη και γλιμεπιρίδη. Αυτά τα δυο φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του **διαβήτη τύπου 2**.

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είτε δεν παράγουν αρκετή ινσουλίνη (ορμόνη η οποία ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα), ή δεν απαντούν φυσιολογικά στην ινσουλίνη την οποία παράγει το σώμα τους. Η ροσιγλιταζόνη και η γλιμεπιρίδη δρουν μαζί ώστε το σώμα σας να χρησιμοποιεί καλύτερα την ινσουλίνη την οποία παράγει και αυτό βοηθά στη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας σε φυσιολογικά επίπεδα.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AVAGLIM

Για να συμβάλετε στον έλεγχο του διαβήτη σας, είναι σημαντικό να ακολουθείτε το διαιτολόγιο και τις συμβουλές του γιατρού σας καθώς και να λαμβάνετε το Avaglim.

Μην πάρετε το Avaglim

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη ροσιγλιταζόνη, γλιμεπιρίδη, ή οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Avaglim (αναφέρονται στην Παράγραφο 6), ή σε άλλα φάρμακα τα οποία ονομάζονται σουλφονουριές (όπως γλιβενκλαμίδη) ή στις σουλφοναμίδες
- αν έχετε πάθει καρδιακή προσβολή ή σοβαρή στηθάγχη, για την οποία ακολουθείτε αγωγή στο νοσοκομείο
- αν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν
- αν έχετε σοβαρές δυσκολίες στην αναπνοή
- αν έχετε ηπατική νόσο
- αν είχατε διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη με ταχεία απώλεια βάρους, ναυτία ή εμέτους)
- αν έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας
- αν έχετε διαβήτη τύπου 1 – χρειάζεται διαφορετική θεραπεία

➔ **Ελέγξτε με το γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. **Μην πάρετε το Avaglim.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Avaglim

Το Avaglim δεν συνιστάται σε άτομα κάτω των 18, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστές.

Εάν σας έχουν διαγνώσει ότι πάσχετε από στηθάγχη (θωρακικός πόνος), ή περιφερική αρτηριακή νόσο (μειωμένη ροή αίματος προς τα κάτω άκρα):

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας**, καθώς το Avaglim μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς.

Αιμολυτική αναιμία: εάν πάσχετε από κληρονομική νόσο όπου τα ερυθρά σας αιμοσφαίρια δεν παράγουν αρκετό ένζυμο G6PD, το Avaglim μπορεί να οδηγήσει τα ερυθρά σας αιμοσφαίρια να καταστρέφονται πιο γρήγορα (*αιμολυτική αναιμία*).

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** αν πάσχετε από αυτή την κατάσταση καθώς το Avaglim μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς.

Καταστάσεις που απαιτούν προσοχή

Το Avaglim και άλλα φάρμακα για τον διαβήτη μπορούν να επιδεινώσουν κάποιες υπάρχουσες καταστάσεις, ή να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Avaglim, θα πρέπει να ελέγξετε για την παρουσία ορισμένων συμπτωμάτων προς μείωση του κινδύνου εμφάνισης προβλημάτων. Βλέπε «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην **Παράγραφο 4**.

Πιθανή επανέναρξη της ωορρηξίας

Γυναίκες οι οποίες έχουν προβλήματα γονιμότητας λόγω μιας κατάστασης η οποία επηρεάζει τα ωάρια τους (όπως *Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών*), ενδέχεται να εμφανίσουν πάλι ωορρηξία μόλις ξεκινήσουν να λαμβάνουν Avaglim. Εάν αυτό ισχύει για εσάς, χρησιμοποιήστε κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης ώστε να αποξυγείτε την πιθανότητα μη προγραμματισμένης κύησης (βλέπε «Κύηση και θηλασμό» παρακάτω στην **Παράγραφο 2**).

Θα κάνετε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις

Το Avaglim μπορεί να προκαλέσει μειώσεις σε ορισμένους τύπους ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ο γιατρός σας θα εξετάζει τακτικά το αίμα σας ενώ λαμβάνετε Avaglim.

Θα κάνετε έλεγχο νεφρικής λειτουργίας

Αν πάσχετε από νεφρική νόσο, ή είστε άνω των 65, η νεφρική σας λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται ενώ παίρνετε Avaglim.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, αν έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ή αν ξεκινήσετε να παίρνετε καινούργια. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και άλλα φάρμακα που αγοράσατε χωρίς συνταγή.

Πολλά φάρμακα (ή αλκοόλ) μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που το Avaglim ρυθμίζει το ποσοστό του σακχάρου στο αίμα σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να γίνουν πολύ υψηλά ή πολύ χαμηλά (βλέπε «χαμηλά επίπεδα σακχάρου» στην **Παράγραφο 4**). Κάποια από τα φάρμακα που είναι πιθανό να το κάνουν αυτό είναι:

- γεμφιπροζίλη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **φυματίωσης** και άλλων λοιμώξεων)
 - φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **μυκητιασικών λοιμώξεων**)
- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** αν νομίζετε ότι το Avaglim δεν λειτουργεί όπως θα έπρεπε, ειδικά αν λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειαστεί να σας προσαρμόσουν τη δόση ή να αλλάξετε τα άλλα φάρμακα που παίρνετε.

Κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος (όπως β-αποκλειστές, κλονιδίνη, γουανεθιδίνη ή ρεσερπίνη) μπορεί να σας καταστήσουν λιγότερο ενήμερους για τα προειδοποιητικά σημεία της χαμηλής γλυκόζης αίματος (εφίδρωση, γοργοί μη κανονικοί κτύποι της καρδιάς).

➔ **Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ελέγχετε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα** εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, **ακόμα και αν αισθάνεστε καλά**

Το Avaglim μπορεί επίσης να ενισχύσει ή να μειώσει τη δράση των φαρμάκων που **εμποδίζουν τους θρόμβους αίματος** (αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη).

➔ **Ενημερώστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε αντιπηκτικά.

Κύηση και θηλασμός

- **Το Avaglim δεν συνιστάται κατά την κύηση.** Αν είστε, ή ενδέχεται να είστε έγκυος ενημερώστε το γιατρό σας.
- **Μη θηλάζετε** ενώ λαμβάνετε Avaglim. Τα συστατικά του μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και έτσι μπορεί να βλάψουν το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Avaglim μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη ή να οδηγήσει το σάκχαρο του αίματος σας σε χαμηλότερα επίπεδα από το κανονικό (βλέπε «Χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος» στην Παράγραφο 4)

➔ **Μην οδηγείτε και χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν αισθάνεστε καλά.

Το Avaglim περιέχει λακτόζη

Τα δισκία Avaglim περιέχουν ένα μικρό ποσοστό λακτόζης. Ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη ή με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης **δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.**

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AVAGLIM

Πάντοτε να παίρνετε το AVAGLIM αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η σύνηθης αρχική δόση είναι ένα συνδυασμένο δισκίο (4 mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης), λαμβανόμενο μια φορά την ημέρα.

Μετά από περίπου 8 εβδομάδες ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας αυξήσει τη δόση. Η μέγιστη δόση είναι ένα συνδυασμένο δισκίο των 8 mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης, λαμβανόμενο μια φορά την ημέρα.

Οδηγίες λήψης

Καταπιείτε τα δισκία με λίγο νερό

Είναι καλύτερο να λαμβάνετε το Avaglim κατά τη διάρκεια του γεύματος, ή αμέσως πριν το γεύμα, συνήθως με το πρώτο κύριο γεύμα της ημέρας. Παίρνετε τα δισκία σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα και ακολουθείτε τις διατροφικές συμβουλές που σας έχει δώσει ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Avaglim από την κανονική

Αν πάρετε λανθασμένα περισσότερα δισκία απ' όσο πρέπει, επικοινωνήστε με το γιατρό ή φαρμακοποιό σας για συμβουλή. Μπορεί να κινδυνεύετε από μείωση του σακχάρου στο αίμα και να χρειαστεί θεραπεία στο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AVAGLIM

Μην πάρετε επιπλέον δισκία για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Να πάρετε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Avaglim

Να παίρνετε το Avaglim για όσο διάστημα προτείνει ο γιατρός σας. Αν σταματήσετε να παίρνετε το Avaglim το σάκχαρο του αίματος σας δεν θα μπορεί να ελεγχθεί και μπορεί να μην αισθανθείτε καλά. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θέλετε να σταματήσετε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το AVAGLIM μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Καταστάσεις που πρέπει να προσέχετε

Αλλεργικές αντιδράσεις: Αυτές είναι πολύ σπάνιες σε άτομα που παίρνουν Avaglim. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- διογκωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (*κνίδωση*)
 - οίδημα, μερικές φορές στο πρόσωπο ή το στόμα (*αγγειοοίδημα*), που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή
 - καταπληξία
- ➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με κάποιο γιατρό** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα. **Σταματήστε να παίρνετε Avaglim.**

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια: Το Avaglim μπορεί να σας προκαλέσει κατακράτηση υγρών η οποία οδηγεί σε οίδημα και πρόσληψη βάρους. Η περίσσεια σωματικών υγρών στο σώμα σας μπορεί να επιδεινώσει κάποια υπάρχοντα καρδιακά προβλήματα ή να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό είναι πιο πιθανό αν λαμβάνετε ταυτόχρονα και άλλα φάρμακα για το διαβήτη σας (όπως ινσουλίνη), αν έχετε νεφρικά προβλήματα ή αν είστε άνω των 65 ετών. **Ελέγχετε το βάρος σας τακτικά; Αν αυξηθεί γρήγορα ενημερώστε το γιατρό σας.** Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν:

- βραχεία αναπνοή, ξύπνημα τη νύχτα με δυσκολία στην αναπνοή
 - εύκολη κόπωση μετά από ελαφρά φυσική δραστηριότητα όπως είναι το περπάτημα
 - γρήγορη αύξηση βάρους
 - οίδημα στους αστραγάλους ή στα πόδια
- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα – είτε για πρώτη φορά είτε επιδείνωση αυτών.

Μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία): Κάποιες καταστάσεις είναι πιο πιθανό να σας προκαλέσουν μείωση της γλυκόζης του αίματος ενώ λαμβάνετε Avaglim. Αυτές περιλαμβάνουν:

- λήψη άλλων φαρμάκων για τη θεραπεία του διαβήτη
- νεφρική νόσο
- χαμηλό σωματικό βάρος ή κακή διατροφή
- στρεσογόνες καταστάσεις (όπως τραυματισμό, χειρουργείο ή λοιμώξεις)

Πρώιμα συμπτώματα χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι:

- ρίγος, εφίδρωση, λιποθυμική τάση
- νευρικότητα, αίσθημα παλμών
- πείνα

Η σοβαρότητα μπορεί να αυξηθεί και να οδηγήσει σε σύγχυση και απώλεια συνείδησης.

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης των φαρμάκων σας.

Ηπατικά προβλήματα: Πριν αρχίσετε τη λήψη του Avaglim θα σας πάρουν δείγμα αίματος ώστε να ελέγξουν την κατάσταση της ηπατικής σας λειτουργίας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται σε τακτά διαστήματα. Τα ακόλουθα μπορεί να είναι ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων :

- ναυτία και έμετος

- στομαχικός (κοιλιακός) πόνος
- απώλεια της όρεξης
- σκουρόχρωμα ούρα

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα.

Οφθαλμικά προβλήματα : Το οίδημα του αμφιβληστροειδούς στο πίσω τμήμα του οφθαλμού το οποίο μπορεί να προκαλέσει θολή όραση (*οίδημα της ωχράς κηλίδας*) μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα για τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη. Καινούργια ή επιδεινωμένα περιστατικά οιδήματος ωχράς κηλίδας έχουν επισυμβεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε άτομα τα οποία λαμβάνουν Avaglim και παρόμοια φάρμακα.

➔ **Συζητήστε με το γιατρό σας** οποιαδήποτε ανησυχία έχετε σχετικά με την όραση σας.

Κατάγματα οστών: Έχει παρατηρηθεί εμφάνιση καταγμάτων οστών σε άτομα με διαβήτη. Η πιθανότητα εμφάνισης ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε άτομα, ιδιαίτερα σε γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη για διάστημα άνω του έτους. Τα πιο σύνηθη κατάγματα εμφανίζονται στον άκρα πόδα, στην άκρα χείρα ή στο βραχίονα.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν σε **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα)

- μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα από το κανονικό (*υπογλυκαιμία*)
- πρήξιμο (*οίδημα*) λόγω κατακράτησης υγρών

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν **σε έως 1 στα 10** άτομα:

- πόνος στο στήθος (*στηθάγχη*)
- καρδιακή ανεπάρκεια
- κατάγματα των οστών
- αύξηση του βάρους, αύξηση της όρεξης
- ζάλη
- δυσκοιλιότητα
- ελάτωση του αριθμού των κυττάρων στο αίμα (*αναιμία*) χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (*λευκοπενία*) και των ερυθροκυττάρων που απαιτούνται για την πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*)
- μικρές αυξήσεις στα επίπεδα χοληστερόλης αίματος, αυξημένο ποσοστό λίπους στο αίμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν σε **έως 1 στα 1.000** άτομα:

- υγρό στους πνεύμονες (*πνευμονικό οίδημα*) το οποίο προκαλεί δύσπνοια
- οίδημα του αμφιβληστροειδούς στο πίσω μέρος του ματιού (*οίδημα της ωχράς κηλίδας*)
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, ή ενός τύπου λευκοκυττάρου (*ακοκκιοκυτταραιμία*) η οποία μπορεί να είναι σοβαρή (*ακοκκιοκυττάρωση*), μείωση στον αριθμό όλων των τύπων λευκοκυττάρων (*πανκυτταροπενία*)
- το ήπαρ δεν λειτουργεί τόσο καλά όσο θα έπρεπε (*αύξηση των ηπατικών ενζύμων*)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανιστούν σε **έως 1 στα 10.000** άτομα:

- αλλεργικές αντιδράσεις, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων (*αλλεργική αγγειίτιδα*)
- αυξημένη ευαισθησία στον ήλιο που προκαλεί δερματικό εξάνθημα
- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*), κιτρίνισμα του δέρματος (*ίκτερος*)
- γρήγορη και υπερβολική αύξηση βάρους η οποία προκαλείται από κατακράτηση υγρών
- στομαχικός πόνος, φούσκωμα, αίσθημα ναυτίας, έμετος ή διάρροια
- μείωση των επιπέδων νατρίου στο αίμα

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια

- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** αν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται στο παρόν γίνει σοβαρή ή ενοχλητική, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ AVAGLIM

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Avaglim μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης και στο κουτί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Avaglim

Η δραστικές ουσίες είναι ροσιγλιταζόνη και γλιμεπιρίδη. Τα δισκία Avaglim διατίθενται σε διαφορετικές περιεκτικότητες. Κάθε δισκίο περιέχει είτε: 4 mg ή 8 mg ροσιγλιταζόνης και 4 mg γλιμεπιρίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι: νατριούχο καρβοξυμεθυλωμένο άμυλο (Τύπου Α), υπομελλόζη (E464), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), λακτόζη μονοϋδρική, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, οξείδιο σιδήρου μαύρο και/ή οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Avaglim και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Avaglim 4 mg/4 mg διατίθεται σαν ροζ, τριγωνικά με στρογγυλεμένες άκρες και μαρκαρισμένα με το “gsk” στη μια πλευρά και το “4/4” στην άλλη δισκία.

Το Avaglim 8 mg/4 mg διατίθεται σαν κόκκινα αμφίκυρτα τριγωνικά με στρογγυλεμένες άκρες και μαρκαρισμένα με το “gsk” στη μια πλευρά και το “8/4” στην άλλη δισκία.

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασία κυψελών που περιέχουν 14, 28, 56, 84 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή περιεκτικότητες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ηνωμένο Βασίλειο.

Παραγωγός: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, E-09400 Aranda de Duero, Burgos, Ισπανία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sim: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 (0)45 9218 111

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

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

Lietuva

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Marketing Authorisation Suspended