





Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi). Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

#### Vârstnici

Deoarece este posibil ca funcția renală să fie redusă, inițierea și desfășurarea terapiei cu AVAGLIM la pacienții vârstnici trebuie efectuată sub observație medicală atentă, datorită unui risc crescut de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

#### Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min):

- Pacienții care înlocuiesc tratamentele cu sulfoniluree, altele decât glimepirida, cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.4). Se recomandă monitorizarea atentă.

AVAGLIM este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

AVAGLIM este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

#### Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea AVAGLIM la copiii sub 18 ani, deoarece nu există date disponibile privind siguranța și eficacitatea.

### **4.3 Contraindicații**

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST) (vezi pct. 4.4)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

Următoarele specificări se referă la AVAGLIM sau la fiecare dintre cele două substanțe active (rosiglitazonă și glimepiridă).

#### Hipoglicemia

Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții care urmează o terapie asociată cu rosiglitazonă și clorpropamidă să nu o înlocuiască brusc cu AVAGLIM, deoarece clorpropamida are un timp de înjumătățire lung, ceea ce poate crește riscul de apariției a hipoglicemiei. Dacă există factori de risc

pentru hipoglicemie (inclusiv insuficiența renală, greutatea corporală mică, malnutriția, administrarea concomitentă cu anumite alte medicamente (vezi pct. 4.5) sau modificări ale stilului de viață al pacientului), ar putea fi necesară revenirea la terapia asociată și reducerea dozei de glimepiridă. Trecerea la tratamentul insulinic trebuie luată în considerație în situații de stres (de exemplu: traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții).

#### Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Posibila contribuție a retenției hidrice la creșterea în greutate trebuie evaluată individual întrucât creșterea rapidă și excesivă în greutate a fost raportată foarte rar, ca fiind un semn de retenție hidrică. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiența cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

De asemenea, insuficiența cardiacă a fost raportată mai frecvent în cazul pacienților cu antecedente de insuficiență cardiacă; edemul și insuficiența cardiacă au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în cazul pacienților vârstnici și a celor cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Trebuie manifestată precauție la pacienții peste 75 ani, datorită experienței limitate la această grupă de pacienți. Deoarece AINS și rosiglitazona se asociază cu retenție hidrică, administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție a edemelor.

#### Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Atât insulina cât și rosiglitazona sunt asociate cu retenție hidrică, iar administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție al edemelor și ar putea crește riscul de apariție al bolii cardiace ischemice. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

#### Cardiopia ischemică

O analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Cu toate acestea, per global, datele disponibile cu privire la riscul de apariție a ischemiei cardiace sunt neconcludente (vezi pct. 4.8). Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

#### Sindromul coronarian acut (SCA)

Pacienții care suferă de SCA nu au fost evaluați în studiile clinice controlate cu rosiglitazonă. Datorită posibilei dezvoltări a insuficienței cardiace la acești pacienți, tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții care prezintă un eveniment coronarian acut și trebuie întrerupt în timpul fazei acute (vezi pct. 4.3).

#### Monitorizarea funcției hepatice

Disfuncția hepatocelulară a fost rareori raportată în cursul utilizării rosiglitazonei după punerea pe piață a acesteia (vezi pct. 4.8). Există o experiență limitată privind utilizarea rosiglitazonei la pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice (ALAT >2,5 ori limita superioară a valorilor normale). De aceea, în cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se mențin la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul

trebuie întrerupt. Dacă un pacient prezintă simptome sugestive pentru disfuncția hepatică, care pot include senzația inexplicabilă de greață, vărsăturile, durerea abdominală, oboseala, anorexia și/sau urările hiperchrome, enzimele hepatice trebuie verificate. Până la obținerea rezultatelor analizelor de laborator, decizia de a continua tratamentul cu AVAGLIM la acești pacienți se bazează pe raționamentul medical. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

#### Tulburări oculare

După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei. Mulți dintre acești pacienți au raportat apariția simultană a edemului periferic. Nu este clar dacă există o asociere directă între rosiglitazonă și edemul macular, dar medicii trebuie avertizați asupra posibilității existenței edemului macular, dacă pacientul raportează tulburări ale acuității vizuale, și trebuie luată în considerare trimiterea la un consult oftalmologic adecvat.

#### Pacienții cu insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4). Se recomandă monitorizarea atentă.

#### Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză

În timpul studiilor clinice, femeile aflate în perioada de premenopauză au fost tratate cu rosiglitazonă. Deși în cursul studiilor preclinice se înregistraseră dezechilibre hormonale (vezi pct. 5.3), nu s-au observat reacții adverse semnificative asociate cu tulburări menstruale. Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină. Pacientele trebuie să cunoască riscul de apariție a unei sarcini (vezi pct. 4.6).

#### Creșterea în greutate

În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

#### Monitorizarea hematologică

Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei.

În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

Tratamentul pacienților cu deficit de G6PD cu medicamente sulfonilureice poate conduce la anemie hemolitică. Deoarece glimepirida aparține clasei chimice de medicamente sulfonilureice, trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu deficit de G6PD și trebuie luată în considerare o alternativă de tratament non-sulfonilureic.

#### Tulburări osoase

Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții tratați cu rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin (vezi pct. 4.8). Majoritatea fracturilor au apărut la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale. La pacienții de sex feminin, această incidență crescută a fost observată după primul an de tratament și s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată. Riscul de fractură trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Rosiglitazona trebuie utilizată cu prudență în timpul administrării concomitente a inhibitorilor (de exemplu, gemfibrozil) sau inductorilor (de exemplu, rifampicină) CYP2C8. Glimepirida trebuie

utilizată cu prudență în timpul administrării concomitente a inhibitorilor (de exemplu, fluconazol) sau inductorilor CYP2C9 (vezi pct. 4.5). Controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de AVAGLIM, în limitele posologiei recomandate sau modificări ale tratamentului antidiabetic.

#### Intoleranța la lactoză

Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pentru AVAGLIM nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă a substanțelor active la pacienții care au participat la studiile clinice și în practica curentă largă nu a produs interacțiuni neașteptate. Următoarele specificări reflectă informațiile disponibile despre fiecare dintre substanțele active (rosiglitazonă și glimepiridă).

##### *Rosiglitazonă*

Studiile *in vitro* demonstrează că rosiglitazona este metabolizată în special de CYP2C8, CYP2C9 constituind numai o cale secundară.

Nu se prevăd interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu substraturile sau inhibitorii CYP2C9.

Administrarea concomitentă a rosiglitazonei și gemfibrozilului (un inhibitor al CYP2C8) a produs o creștere de două ori a concentrațiilor plasmatiche ale rosiglitazonei. Deoarece există posibilitatea creșterii riscului de apariție a reacțiilor adverse dependente de doză, ar putea fi necesară reducerea dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a controlului glicemic (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a rosiglitazonei și rifampicinei (un inductor al CYP2C8) a produs o scădere cu 66% a concentrațiilor plasmatiche ale rosiglitazonei. De asemenea, nu poate fi exclusă posibilitatea ca alți inductori (de exemplu: fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) să influențeze acțiunea rosiglitazonei. Ar putea fi necesară creșterea dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a controlului glicemic (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a rosiglitazonei și medicamentelor antidiabetice orale, metformină, glimepiridă, glibenclamidă și acarboză, nu a produs interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic.

După administrarea concomitentă a rosiglitazonei și digoxinei, substratului CYP2C9 warfarina, substratului CYP3A4 nifedipina, etinilestradiolului sau noretindronei, nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic.

##### *Glimepiridă*

În cazul în care glimepirida este administrată concomitent cu anumite medicamente, pot apărea atât creșteri, cât și reduceri nedorite ale acțiunii hipoglicemice a glimepiridei. Din acest motiv, alte medicamente trebuie utilizate numai după informarea (sau la recomandarea) medicului.

Glimepirida este metabolizată prin intermediul citocromului P450 2C9 (CYP2C9). Se cunoaște faptul că metabolizarea ei este influențată de administrarea concomitentă a inductorilor (de exemplu, rifampicină) sau inhibitorilor (de exemplu, fluconazol) CYP2C9.

Rezultatele unui studiu de interacțiune *in vivo*, publicate în literatura de specialitate, arată că valoarea ASC de glimepiridă este crescută de aproximativ 2 ori de fluconazol, unul dintre cei mai puternici inhibitori CYP2C9.

Pe baza experienței cu glimepiridă și alte sulfoniluree, trebuie menționate următoarele interacțiuni.

Potențarea efectului de scădere a glicemiei și, astfel, posibilitatea apariției în unele cazuri a hipoglicemiei atunci când se administrează, de exemplu, unul dintre următoarele medicamente:

fenilbutazonă, azapropazonă și oxifenbutazonă,  
insulină și medicamente antidiabetice orale,  
lungă, metformină,  
salicilați și acid p-amino-salicilic,  
steroizi anabolizanți și hormoni sexuali masculini,  
cloramfenicol,  
anticoagulante cumarinice,  
fenfluramină,  
fibrați,  
inhibitori ai ECA,  
fluoxetină,  
alopurinol,  
simpatolitice,  
ciclo-, tro- și ifosfamide,

sulfinpirazonă,  
anumite sulfonamide cu acțiune  
tetracicline,  
inhibitori ai MAO,  
antibiotice chinolonice,  
probenecid,  
miconazol,  
pentoxifilină (doză mare administrată  
parenteral),  
tritoqualină,  
fluconazol.

Diminuarea efectului de scădere a glicemiei și, astfel, posibilitatea apariției în unele cazuri a hiperglicemiei atunci când se administrează, de exemplu, unul dintre următoarele medicamente:

estrogeni și progestageni,  
saluretice, diuretice tiazidice,  
tireostimulante, glucocorticoizi,  
derivați de fenotiazină, clorpromazină,  
epinefrină și simpatomimetice,  
acid nicotinic (doze mari) și derivați de acid nicotinic,  
laxative (utilizare de lungă durată),  
fentoină, diazoxid,  
glucagon, barbiturice și rifampicină,  
acetozolamidă.

Antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>, betablocantele, clonidina și reserpina pot produce fie potențarea, fie diminuarea efectului de scădere a glicemiei.

Sub influența medicamentelor simpatolitice, cum sunt beta-blocantele, clonidina, guanetidina și rezerpina, semnele contrareglării adrenergice induse de hipoglicemie pot fi reduse sau absente.

Ingestia de alcool poate potența sau diminua acțiunea hipoglicemiantă a glimepiridei într-un mod imprevizibil.

Glimepirida poate potența sau diminua efectele derivaților cumarinici.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării.

S-a raportat că rosiglitazona traversează bariera fetoplacentară umană și este detectabilă în țesuturile fetale.

Nu există date adecvate privind utilizarea niciuneia dintre substanțele active (rosiglitazonă și glimepiridă) la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și se recomandă utilizarea insulinei. Dacă pacienta dorește să rămână gravidă sau în cazul în care survine sarcina, tratamentul cu AVAGLIM trebuie întrerupt.

Atât rosiglitazona, cât și glimepirida au fost detectate în laptele animalelor de experiență. Nu se cunoaște dacă alăptarea la sân va expune sugarul la medicament. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în perioada alăptării.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției hipoglicemiei atunci când se apreciază capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini care necesită discernământ, abilități motorii sau cognitive (de exemplu, conducerea vehiculelor).

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim. O reacție adversă este prezentată pentru combinația în doze fixe numai dacă nu a fost observată la una dintre substanțele active componente ale Avaglim sau dacă a apărut într-o frecvență mai mare decât cea listată pentru fiecare substanță activă.

##### ***AVAGLIM***

Datele obținute în cadrul studiilor dublu - orb confirmă faptul că profilul de siguranță al administrării concomitente a rosiglitazonei și glimepiridei este similar cu cel rezultat prin însumarea reacțiilor adverse ale celor două substanțe active. De asemenea, datele în număr limitat despre AVAGLIM sunt în concordanță cu acest profil rezultat prin însumarea reacțiilor adverse.

##### ***Rosiglitazonă***

###### Date obținute din studii clinice

Reacțiile adverse pentru fiecare schemă de tratament sunt prezentate mai jos clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvența absolută. Pentru reacțiile adverse legate de doze, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de rosiglitazonă. Frecvențele nu depind de alți factori cum sunt durata studiului, condițiile preexistente și particularitățile inițiale ale pacientului. Frecvențele reacțiilor adverse sunt desemnate pe baza experienței din studiile clinice și pot să nu reflecte frecvența reacțiilor adverse din experiența clinică obișnuită. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; și mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ .

În Tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în urma unui rezumat al studiilor clinice la care au participat mai mult de 5000 de pacienți tratați cu rosiglitazonă. La fiecare clasă de organ, aparat și sistem, reacțiile adverse sunt prezentate în tabel în ordinea descrescătoare a frecvenței pentru schema de tratament cu rosiglitazonă în monoterapie. În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



**Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza datelor din studiile clinice cu rosiglitazonă**

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament	
	Rosiglitazonă în monoterapie	Rosiglitazonă cu sulfoniluree
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		
anemie	Frecvente	Frecvente
leucopenie		Frecvente
trombocitopenie		Frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		
hipercolesterolemie <sup>1</sup>	Frecvente	Frecvente
hipertrigliceridemie	Frecvente	Frecvente
hiperlipemie	Frecvente	Frecvente
creștere în greutate	Frecvente	Frecvente
creșterea apetitului alimentar	Frecvente	Mai puțin frecvente
hipoglicemie		Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
amețeală*		Frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>		
insuficiență cardiacă <sup>2</sup>		Frecvente
ischemie cardiacă <sup>3*</sup>	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
constipație	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		
fracturi <sup>4</sup>	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
edeme	Frecvente	Foarte frecvente

\* Categoria de frecvență de “fond” a acestor evenimente, așa cum reiese din datele de la grupul placebo, în cadrul studiilor clinice, este “frecventă”.

<sup>1</sup> Hipercolesterolemia a fost raportată până la 5,3% din pacienții tratați cu rosiglitazonă (monoterapie sau dublă terapie orală). Valorile crescute ale colesterolului total au fost asociate cu creșterea valorilor LDLc, cât și ale HDLc, dar raportul colesterol total:HDLc a rămas nemodificat sau s-a ameliorat pe durata studiilor pe termen lung. În ansamblu, aceste creșteri au fost, în general, ușoare până la moderate și nu au necesitat, de regulă, întreruperea tratamentului.

<sup>2</sup> A fost observată o creștere a incidenței insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona a fost asociată la tratamentul cu sulfoniluree (ca terapie duală sau triplă), creștere care s-a dovedit mai mare în cazul dozei de 8 mg rosiglitazonă comparativ cu 4 mg rosiglitazonă (doza zilnică totală). Incidența insuficienței cardiace în cazul asocierii cu insulina (rosiglitazona asociată cu tratamentul cu insulină stabilă) a fost 2,4 %, comparativ cu insulina în monoterapie, 1,1 %. Mai mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa NYHA I-II, un studiu placebo - controlat cu durata de un an a demonstrat agravarea sau posibila agravare a insuficienței cardiace la 6,4% din pacienții tratați cu rosiglitazonă, comparativ cu proporția de 3,5% din cei cărora li s-a administrat placebo.

<sup>3</sup>Într-o analiză retrospectivă a datelor centralizate din 42 studii clinice pe termen scurt, incidența generală a evenimentelor asociate în mod tipic cu ischemia cardiacă a fost mai mare în cazul tratamentelor cu rosiglitazonă, 2,00% versus comparatori activi asociați și placebo, 1,53% [risc relativ (RR)1,30 (interval de încredere (ÎI) 95% 1,004 - 1,69)]. Acest risc a fost crescut când rosiglitazona a fost adăugată la tratamentul cu insulină stabilă și la pacienții cărora li se administrează nitrați pentru o boală cardiacă ischemică cunoscută. În cadrul unei actualizări a acestei analize retrospective care a inclus 10 studii ulterioare care au îndeplinit criteriile pentru includere, dar nu au fost disponibile la momentul analizei originale, incidența globală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică nu a fost diferită din punct de vedere statistic în cazul schemelor de administrare cu rosiglitazonă, 2,21% față de comparatorii activi asociați și placebo, 2,08% [RR 1,098 (ÎI 95% 0,809 – 1,354)]. Într-un studiu prospectiv privind efectele cardiovasculare (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), criteriile finale de evaluare principale privind decesul cardiovascular sau spitalizare au fost similare pentru rosiglitazonă și comparatorii activi [RR 0,99 (ÎI 95% 0,85 - 1,16)]. Alte două studii clinice controlate randomizate, prospective, pe termen lung (9620 de pacienți, durata studiului > 3 ani în fiecare studiu), care au comparat rosiglitazona cu alte câteva medicamente antidiabetice orale autorizate sau cu placebo, nu au confirmat sau exclus riscul potențial de apariție a ischemiei cardiace. Per global, datele disponibile asupra riscului de apariție a ischemiei cardiace nu sunt concludente.

<sup>4</sup>Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin. Într-un studiu cu monoterapie, incidența la pacienții de sex feminin cărora li se administrează rosiglitazonă a fost de 9,3% (2,7 pacienți per 100 pacienți ani) comparativ cu 5,1% (1,5 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării metforminei sau 3,5% (1,3 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării glibenclamidei. În alt studiu pe termen lung, s-a observat o incidență crescută a fracturilor la subiecții din grupul la care s-a administrat rosiglitazonă în asociere comparativ cu grupul de control activ [8,3% comparativ cu 5,3%, risc relativ 1,57 (ÎI 95% 1,26 - 1,97)]. Riscul de apariție a fracturilor a părut să fie mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu grupul de control [11,5% comparativ cu 6,3%, risc relativ 1,82 (ÎI 95% 1,37 - 2,41)], decât la pacienții de sex masculin comparativ cu grupul de control [5,3% comparativ cu 4,3%, risc relativ 1,23 (ÎI 95% 0,85 - 1,77)]. Sunt necesare date suplimentare pentru a determina dacă există un risc crescut de apariție a fracturilor la pacienții de sex masculin după o perioadă mai lungă de urmărire. Majoritatea fracturilor au fost raportate la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale (vezi pct. 4.4).

În cursul studiilor dublu - orb efectuate cu rosiglitazonă, incidența creșterii valorilor ALAT de peste trei ori limita superioară a valorilor normale a fost egală cu cea înregistrată pentru placebo (0,2%) și mai mică decât cea înregistrată pentru medicamentele comparator (0,5% metformină/sulfoniluree). Incidența tuturor evenimentelor adverse hepatice și ale tractului biliar a fost mai mică de 1,5% în toate grupurile de tratament și similară cu cea înregistrată pentru placebo.

#### Date obținute pe baza experienței de după punerea pe piață

În plus față de reacțiile adverse identificate în urma studiilor clinice, reacțiile adverse prezentate în Tabelul 2 au fost identificate după punerea pe piață a rosiglitazonei. Clasele de frecvență sunt definite astfel: rare >1/10000, <1/1000 și foarte rare <1/10000, inclusiv cazurile izolate.

**Tabelul 2. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza experienței obținute după punerea pe piață a rosiglitazonei**

<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvența</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
creștere rapidă și excesivă în greutate	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat )</b>	
reacție anafilactică	Foarte rare
<b>Tulburări oculare</b>	
edem macular	Rare
<b>Tulburări cardiace</b>	
insuficiență cardiacă congestivă/edem pulmonar	Rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
disfuncție hepatică, evidențiată în primul rând prin creșterea valorilor enzimelor hepatice <sup>5</sup>	Rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (vezi Tulburări ale sistemului imunitar)</b>	
edem angioneurotic	Foarte rare
reacții cutanate (de exemplu: urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii)	Foarte rare

<sup>5</sup>Au fost raportate cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară. În cazuri foarte rare s-au raportat decese.

### **Glimepiridă**

#### Date obținute din studii clinice și pe baza experienței de după punerea pe piață

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și categorii de frecvență obținute pe baza experienței cu glimepiridă și alte sulfoniluree. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ , inclusiv cazurile izolate).

**Tabelul 3. Frecvența reacțiilor adverse date de glimepiridă identificate pe baza datelor din studiile clinice și pe baza experienței obținute după punerea pe piață**

Reacții adverse	Frecvența
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
agranulocitoză	Rare
granulocitopenie	Rare
pancitopenie	Rare
anemie hemolitică	Rare
trombocitopenie	Rare
leucopenie	Rare
eritrocitopenie	Rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar<sup>6</sup></b>	
vasculită alergică	Foarte rare
reacții de hipersensibilitate <sup>7</sup>	Foarte rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
hipoglicemie <sup>8</sup>	Foarte frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
vărsături	Foarte rare
diaree	Foarte rare
greață	Foarte rare
distensie abdominală	Foarte rare
durere abdominală	Foarte rare
discomfort abdominal	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare<sup>9</sup></b>	
hepatită <sup>10</sup>	Foarte rare
insuficiență hepatică (de exemplu, cu colestază și icter)	Foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat<sup>11</sup></b>	
hipersensibilitate cutanată la lumină	Foarte rare
<b>Investigații diagnostice</b>	
scăderea natremiei	Foarte rare

<sup>6</sup>Sunt posibile reacții alergice încrucișate cu sulfoniluree, sulfonamide sau substanțe înrudite.

<sup>7</sup>Reacțiile ușoare de hipersensibilitate pot evolua către reacții grave cu dispnee, hipotensiune arterială și, uneori, șoc.

<sup>8</sup>Conform datelor cunoscute pentru alte sulfoniluree, hipoglicemia poate fi de lungă durată. Rar, reacțiile hipoglicemice pot apărea imediat, pot fi severe și nu întotdeauna ușor de corectat.

<sup>9</sup>Pot apărea creșteri ale valorilor enzimelor hepatice.

<sup>10</sup>Hepatită care poate progresa spre insuficiență hepatică.

<sup>11</sup> Reacțiile cutanate de hipersensibilitate se pot manifesta prin prurit, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.

În special la începutul tratamentului pot să apară tulburări de vedere tranzitorii, datorită modificărilor glicemiei.

## 4.9 Supradozaj

Nu există date disponibile privind supradozajul cu AVAGLIM.

La om, este disponibil un număr limitat de date privind supradozajul cu rosiglitazonă. În cursul studiilor clinice, rosiglitazona a fost administrată voluntarilor sub formă de doze orale unice de până la 20 mg și a fost bine tolerată.

Supradozajul cu sulfoniluree, inclusiv glimepiridă, poate avea drept consecință hipoglicemia severă, care pune în pericol viața și se menține timp de 12 până la 72 de ore. Simptomele pot întârzia să apară până la 24 de ore după ingestie. Trebuie avută în vedere spitalizarea.

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca instituirea tratamentului de susținere adecvat să se realizeze în conformitate cu statusul clinic al pacientului. Atât rosiglitazona, cât și glimepirida sunt legate în proporție mare de proteinele plasmatiche și nu se așteaptă eliminarea lor prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD04

AVAGLIM asociază două antidiabetice cu mecanisme de acțiune complementare pentru a îmbunătăți controlul glicemic al pacienților cu diabet zaharat de tip 2: maleat de rosiglitazonă, un membru al clasei tiazolidindionelor, și glimepiridă, un membru al clasei sulfonilureelor. Tiazolidindionele acționează în special prin reducerea rezistenței la insulină, iar sulfonilureele acționează în special prin stimularea eliberării insulinei la nivelul celulelor  $\beta$  - pancreatice funcționale. Un studiu care a comparat AVAGLIM cu monoterapia cu rosiglitazonă sau glimepiridă a demonstrat un beneficiu crescător în ceea ce privește controlul glicemiei în cazul tratamentului combinat cu doză fixă, comparativ cu monoterapia. Nu s-au făcut noi observații privind siguranța administrării. Studiul clinic efectuat pentru evaluarea acestui tratament combinat cu doză fixă a comparat rosiglitazona și glimepirida numai cu monoterapia cu glimepiridă, nu și cu monoterapii cu alte sulfoniluree.

#### *Rosiglitazonă*

Rosiglitazona este un agonist selectiv al receptorului nuclear  $R\gamma$ APP (receptorul gama activat de proliferare a peroxizomilor) și este un membru al clasei tiazolidindionelor de medicamente hipoglicemizante. Scade glicemia prin reducerea rezistenței la insulină la nivelul țesutului adipos, musculaturii scheletice și ficatului.

Activitatea hipoglicemizantă a rosiglitazonei a fost demonstrată pe un număr de modele animale de diabet zaharat de tip 2. În plus, rosiglitazona a menținut funcția celulelor  $\beta$  - pancreatice, după cum s-a dovedit prin creșterea masei insulelor pancreatice și a conținutului de insulină, și a prevenit apariția hiperglicemiei manifeste pe modelele animale de diabet zaharat de tip 2. La șobolani și șoareci, rosiglitazona nu a stimulat secreția de insulină a pancreasului și nu a indus apariția hipoglicemiei. Principalul produs de metabolism (un para-hidroxisulfat), cu mare afinitate pentru  $R\gamma$ APP uman solubil, a demonstrat o potență relativ mare în cursul unui test de toleranță la glucoză efectuat la șoarecii obezi. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost pe deplin elucidată.

În cursul studiilor clinice, efectele rosiglitazonei de scădere a glicemiei s-au instalat treptat, reducerea aproape maximă a glicemiei à jeune (GJ) devenind evidentă după aproximativ 8 săptămâni de tratament. Îmbunătățirea controlului glicemic se asociază cu scăderea atât a glicemiei à jeune, cât și a celei postprandiale.

Rosiglitazona a fost asociată cu creșterea în greutate. Studiile de biomecanică au demonstrat că această creștere în greutate se datorează în principal creșterii țesutului adipos subcutanat, cu reducerea celui visceral și intrahepatic.

În conformitate cu mecanismul de acțiune, rosiglitazona a micșorat rezistența la insulină și a îmbunătățit funcția celulelor  $\beta$  - pancreatice. De asemenea, controlul glicemic îmbunătățit s-a asociat cu scăderea semnificativă a acizilor grași liberi. Ca urmare a mecanismelor de acțiune diferite dar complementare, dubla terapie orală cu rosiglitazonă și o sulfoniluree sau metformină a determinat efecte aditive din punct de vedere al controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În cursul studiilor cu o durată maximă de trei ani, rosiglitazona administrată o dată sau de două ori pe zi a produs o îmbunătățire susținută a controlului glicemic (GJ și HbA1c). Un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei s-a observat în cazul pacienților cu obezitate. Deoarece nu a fost definitivat un studiu de evaluare a efectelor rosiglitazonei, nu au fost demonstrate beneficiile pe termen lung asociate controlului glicemic îmbunătățit.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial - Un studiu privind efectele progresiei diabetului) a fost un studiu controlat, multicentric, dublu-orb, cu o durată a tratamentului de 4-6 ani (durata medie de 4 ani), în care rosiglitazona, în doze de 4 până la 8 mg pe zi, a fost comparată cu metformină (500 mg până la 2000 mg pe zi) și glibenclamidă (2,5 până la 15 mg pe zi) la 4351 subiecți recent diagnosticați ( $\leq 3$  ani) cu diabet zaharat de tip 2, cărora nu li se administrase anterior tratament cu medicamente antidiabetice orale. Tratamentul cu rosiglitazonă a redus semnificativ riscul de eșec al monoterapiei (GPJ $>10,0$  mmol/l) cu 63% comparativ cu glibenclamida (RR 0,37, ÎI 0,30-0,45) și cu 32% comparativ cu metformina (RR 0,68, ÎI 0,55-0,85) pe durata studiului (până la 72 luni de tratament). Aceasta conduce la o incidență cumulată a eșecului tratamentului de 10,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă, 14,8% pentru pacienții tratați cu metformină și 23,3% pentru pacienții tratați cu glibenclamidă. În ansamblu, 43%, 47% și 42% dintre subiecții din grupurile tratate cu rosiglitazonă, glibenclamidă, respectiv, metformină, au fost eliminați datorită altor motive decât eșecul monoterapiei. Impactul acestor observații asupra evoluției bolii sau asupra efectelor la nivel microvascular sau macrovascular nu a fost determinat (vezi pct. 4.8). În acest studiu, evenimentele adverse observate au fost în concordanță cu profilul evenimentelor adverse cunoscute pentru fiecare dintre tratamente, incluzând creșterea continuă în greutate în urma tratamentului cu rosiglitazonă. La femeile tratate cu rosiglitazonă a fost observată în plus o incidență crescută a fracturilor osoase (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiul RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Evaluarea obiectivelor cardiovasculare pentru rosiglitazonă și a controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat) a fost un studiu amplu (4447 de pacienți), deschis, prospectiv, controlat (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), în care pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ineficient controlați cu metformină sau sulfoniluree au fost randomizați adăugându-se la tratament rosiglitazonă sau metformină sau sulfoniluree. Durata medie a diabetului zaharat la acești pacienți a fost de aproximativ 7 ani. Criteriul final de evaluare principal stabilit a fost spitalizarea datorată bolilor cardiovasculare (care a inclus spitalizarea determinată de insuficiența cardiacă) sau decesul datorat bolilor cardiovasculare. Dozele medii la sfârșitul tratamentului randomizat sunt prezentate în tabelul următor:

Tratament randomizat†	Doza medie (DS) la sfârșitul tratamentului randomizat
Rosiglitazonă (fie SU sau metformină)	6,7 (1,9) mg
Sulfoniluree (pe fond de metformină)	
Glimepiridă*	3,6 (1,8) mg
Metformină (pe fond de sulfoniluree)	1995,5 (682,6) mg

\*Doze similare relativ eficace (adică aproximativ jumătate din doza maximă) pentru alte sulfoniluree (glibenclamidă și glicazidă).

† Pacienți cărora li s-a administrat tratamentul desemnat ca randomizat în asociere cu tratamentul de fond corect și cu date evaluabile.

Nu a fost observată nicio diferență în cadrul criteriului final de evaluare principal stabilit cu privire la numărul evenimentelor apărute în urma administrării rosiglitazonei (321/2220) comparativ cu grupul de control activ (323/2227) (RR 0,99, ÎI 0,85-1,16), îndeplinind criteriile predefinite de non-inferioritate de 1,20 (non-inferioritate  $p = 0,02$ ). RR și ÎI pentru criteriile finale de evaluare secundare

au fost: deces datorat oricărei cauze (RR 0,86, ÎI 0,68-1,08), EACM (Evenimente Adverse Cardiace Majore – deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral) (RR 0,93, ÎI 0,74-1,15), deces din cauze cardiovasculare (RR 0,84, ÎI 0,59-1,18), infarct miocardic acut (RR 1,14, ÎI 0,80-1,63) și accident vascular cerebral (RR 0,72, ÎI 0,49-1,06). Într-un sub-studiu după 18 luni, tratamentul adăugat cu rosiglitazonă în terapie duală nu a avut rezultate inferioare în reducerea HbA1c față de asocierea unei sulfoniluree cu metformină. În analiza finală la 5 ani, în timpul tratamentului randomizat cu terapia duală, s-a observat o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,14% față de momentul inițial, pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă în asociere cu metformină, comparativ cu o creștere de 0,17% pentru pacienții tratați cu sulfoniluree în asociere cu metformină ( $p < 0,0001$  pentru diferența de tratament). A fost observată o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,24% în cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazonă în asociere cu sulfoniluree comparativ cu o reducere a HbA1c de 0,10% în cazul pacienților cărora li se administrează metformină în asociere cu sulfoniluree, ( $p = 0,0083$  pentru diferența de tratament). S-a observat o creștere semnificativă a insuficienței cardiace (letale și non-letale) (RR 2,10, ÎI 1,35-3,27) și a fracturilor (risc relativ 1,57, ÎI 1,26-1,97) în cazul grupurilor de tratament în care a fost inclusă rosiglitazona, comparativ cu grupul de control activ (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au fost retrași 564 de pacienți din studiul de urmărire a efectelor cardiovasculare, ceea ce a însemnat 12,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă și 13% pentru pacienții din grupul de control, reprezentând 7,2% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea efectelor cardiovasculare și 2,0% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea mortalității datorată oricărei cauze.

### *Glimepiridă*

Glimepirida este o substanță hipoglicemiantă activă pe cale orală, care aparține clasei sulfonilureelor. Poate fi utilizată în tratamentul diabetului zaharat non - insulino - dependent.

Glimepirida acționează în special prin stimularea eliberării insulinei de la nivelul celulelor beta - pancreatice. Ca în cazul altor sulfoniluree, acest efect se bazează pe îmbunătățirea răspunsului celulelor beta - pancreatice la stimulul fiziologic reprezentat de glucoză. În plus, glimepirida pare să aibă efecte extrapancreatice importante, demonstrate, de asemenea, pentru alte sulfoniluree.

Sulfonilureele reglează secreția de insulină prin închiderea canalelor de potasiu ATP - dependente de la nivelul membranei celulelor beta - pancreatice. Închiderea canalelor de potasiu determină depolarizarea celulelor beta - pancreatice și se produce prin deschiderea canalelor de calciu, rezultând un influx masiv de ioni de calciu în celulă. Aceasta conduce la eliberarea insulinei prin exocitoză.

Glimepirida se leagă cu mare labilitate de o proteină membranară a celulelor beta - pancreatice, care este asociată cu canalul de potasiu ATP - dependent, dar care diferă de situsul de legare obișnuit al sulfonilureelor.

Efectele extrapancreatice includ o îmbunătățire a sensibilității la insulină a țesuturilor periferice și o reducere a captării insulinei la nivel hepatic.

Glimepirida crește foarte rapid numărul moleculelor active transportoare de glucoză la nivelul membranei plasmatică a celulelor musculare și adipoase, determinând stimularea captării glucozei. Glimepirida crește activitatea fosfolipazei C glicozil - fosfatidilinozitol specifice, care ar putea avea un rol în lipogeneza și glicogenogeneza induse medicamentos, de la nivelul celulelor musculare și adipoase izolate.

Glimepirida inhibă sinteza hepatică de glucoză prin creșterea concentrației intracelulare a fructozo - 2,6 - bifosfatului, care la rândul lui inhibă gluconeogeneza.

Cea mai mică doză orală eficientă este de aproximativ 0,6 mg. Efectul glimepiridei este dependent de doză și reproductibil. Răspunsul fiziologic la efort fizic intens – o reducere a secreției de insulină – se menține pe durata tratamentului cu glimepiridă.

Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește efectul, indiferent dacă medicamentul a fost administrat cu 30 de minute sau imediat înainte de masă. La pacienții cu diabet zaharat, se poate obține un control metabolic bun pe o perioadă de 24 de ore, cu o singură doză zilnică.

Deși produsul de metabolism hidroxilat al glimepiridei a determinat o scădere mică dar semnificativă a glicemiei, el este răspunzător doar pentru o mică parte din efectul global al medicamentului.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### AVAGLIM

Dozele orale unice de glimepiridă, administrate la 14 subiecți adulți sănătoși, nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai rosiglitazonei la starea de echilibru. După administrarea la subiecți adulți sănătoși a unor doze repetate de rosiglitazonă timp de opt zile, nu au fost observate reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale ASC și  $C_{max}$  ale glimepiridei.

Într-un studiu de bioechivalență efectuat în condiții de repaus alimentar, după administrarea comprimatului combinat 4 mg/4 mg în doză unică, valorile ASC și  $C_{max}$  ale rosiglitazonei și valorile ASC a glimepiridei au dovedit bioechivalența cu administrarea concomitentă a 4 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă.

Postprandial, viteza și gradul absorbției asocierii rosiglitazonă - glimepiridă 4 mg/4 mg au fost echivalente cu cele obținute în cazul administrării concomitente a 4 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă. Administrarea asocierii 4 mg/4 mg odată cu alimentele a determinat creșterea expunerii la glimepiridă, comparativ cu cea observată după administrarea à jeune.  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-inf}$  și  $C_{max}$  ale glimepiridei au crescut în medie cu 30%, 19%, respectiv cu 55%. Pentru rosiglitazonă, valorile  $C_{max}$  au scăzut cu aproximativ 32% în cazul administrării cu alimente.

ASC și  $C_{max}$  ale glimepiridei au crescut direct proporțional cu doza după administrările de rosiglitazonă - glimepiridă în doze de 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg și 4 mg/4 mg.

Următoarele specificări reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecăreia dintre componentele AVAGLIM.

#### *Rosiglitazonă*

##### Absorbția

După administrarea unor doze orale de 4 mg și de 8 mg, biodisponibilitatea absolută a rosiglitazonei este de aproximativ 99%. Concentrațiile plasmatice maxime ale rosiglitazonei sunt atinse după aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice sunt aproximativ direct proporționale cu doza pe întregul interval terapeutic al dozelor.

Administrarea rosiglitazonei concomitent cu alimentele nu a modificat expunerea globală (ASC), deși s-au observat o ușoară scădere a  $C_{max}$  (aproximativ 20-28%) și o prelungire a  $t_{max}$  (aproximativ 1,75 ore), comparativ cu administrarea à jeune. Deoarece aceste mici modificări nu sunt semnificative din punct de vedere clinic, nu este necesar să se administreze rosiglitazona la un anumit interval de timp față de mese. Absorbția rosiglitazonei nu este influențată de creșteri ale valorilor pH-ului gastric.

##### Distribuția

Volumul de distribuție al rosiglitazonei este de aproximativ 14 l la voluntarii sănătoși. Legarea rosiglitazonei de proteinele plasmatice se face în proporție mare (aproximativ 99,8%) și nu este influențată de concentrație sau de vârstă. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului principal (un para - hidroxisulfat) se face în proporție foarte mare (> 99,99%).

##### Metabolizarea

Metabolizarea rosiglitazonei se face în proporție mare, niciun compus original nefiind excretat nemodificat. Principalele căi de metabolizare sunt N - demetilierea și hidroxilarea, urmate de conjugare cu sulfat și acid glucuronic. La om, nu a fost complet elucidată contribuția metabolitului principal (un para - hidroxisulfat) la activitatea hipoglicemiantă globală a rosiglitazonei și nu se poate exclude posibilitatea ca acesta să contribuie la activitatea hipoglicemiantă. Totuși, aceasta nu implică probleme de siguranță a administrării pentru categoria principală de pacienți sau pentru categoriile speciale, deoarece insuficiența hepatică reprezintă o contraindicație, iar studiile clinice de fază III au inclus un număr considerabil de pacienți vârstnici și pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată.



Studii *in vitro* au demonstrat faptul că rosiglitazona este metabolizată predominant de CYP2C8, cu o contribuție minoră a CYP2C9.

Deoarece *in vitro* rosiglitazona nu are un efect inhibitor semnificativ asupra CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A sau 4A, există o probabilitate mică de interacțiune metabolică semnificativă cu substanțele metabolizate de aceste izoenzime ale citocromului P450. *In vitro*, rosiglitazona a prezentat un efect inhibitor moderat asupra CYP2C8 (CI<sub>50</sub> de 18 μM) și un efect inhibitor slab asupra CYP2C9 (CI<sub>50</sub> de 50 μM) (vezi pct. 4.5). Un studiu de interacțiune *in vivo*, cu warfarină, a indicat faptul că rosiglitazona nu interacționează cu substraturile CYP2C9, *in vivo*.

#### Eliminarea

Clearance-ul plasmatic total al rosiglitazonei este de aproximativ 3 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare, terminal, al rosiglitazonei este de aproximativ 3-4 ore. Nu există dovezi privind acumularea neașteptată a rosiglitazonei după administrarea o dată sau de două ori pe zi. Principala cale de excreție este cea urinară, aproximativ două treimi din doza administrată fiind eliminate astfel, în timp ce eliminarea prin materiile fecale reprezintă aproximativ 25% din doza administrată. Substanțe active nemetabolizate nu se excretă în urină sau materii fecale. Timpul de înjumătățire terminal pentru radioactivitate a fost de aproximativ 130 ore, indicând faptul că eliminarea metaboliților este foarte lentă. După administrarea unor doze repetate se așteaptă acumularea în plasmă a metaboliților, în special a metabolitului principal (un para-hidroxisulfat), pentru care se anticipează o creștere de 8 ori.

#### Glimepiridă

##### Absorbția

După administrarea orală, glimepirida este complet (100%) absorbită din tractul gastro-intestinal. Studii efectuate cu doze orale unice la subiecți sănătoși și doze orale repetate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au demonstrat o absorbție semnificativă a glimepiridei în decurs de 1 oră de la administrare și atingerea C<sub>max</sub> la aproximativ 2,5 ore. Există o relație liniară între doză și C<sub>max</sub>, respectiv ASC.

##### Distribuția

După administrare intravenoasă la subiecți sănătoși, volumul de distribuție a fost de 8,8 l (113 ml/kg), iar clearance-ul corporal total a fost de 47,8 ml/min. Legarea de proteinele plasmatice a fost mai mare de 99,5%.

##### Metabolizare

Atât după administrarea intravenoasă, cât și după cea orală, glimepirida este complet metabolizată prin biotransformare oxidativă. Metaboliții principali sunt derivatul ciclohexil - hidroximetil (M1) și carboxil (M2). S-a demonstrat faptul că CYP2C9 este implicat în biotransformarea glimepiridei în M1. M1 este metabolizat ulterior la M2 cu ajutorul uneia sau mai multor enzime citosolice. În cazul modelelor animale, M1, dar nu și M2, posedă aproximativ 1/3 din activitatea farmacologică a medicamentului parental. Semnificația clinică a efectului M1 de scădere a glicemiei este incertă.

##### Eliminarea

Timpul de înjumătățire prin eliminare al glimepiridei este de aproximativ 5-8 ore. După administrarea orală a glimepiridei marcată cu <sup>14</sup>C, aproximativ 60% din radioactivitatea totală s-a regăsit în urină într-un interval de șapte zile, iar M1 (preponderent) și M2 au reprezentat între 80 și 90% din ceea ce s-a regăsit în urină. Aproximativ 40% din radioactivitatea totală s-a regăsit în materiile fecale. Niciunul dintre compușii originali nu s-a regăsit în urină sau materiile fecale. După administrare intravenoasă la pacienți, nu s-a observat o excreție semnificativă pe cale biliară a glimepiridei sau metabolitului ei, M1.

#### Grupuri speciale

Sex: În analizele farmacocinetice populaționale globale, nu s-au evidențiat diferențe majore între bărbați și femei în ceea ce privește farmacocinetica rosiglitazonei sau glimepiridei.

Vârșnici: În analizele populaționale globale, nu s-a dovedit faptul că vârsta influențează într-o măsură semnificativă farmacocinetica rosiglitazonei sau glimepiridei.

Insuficiență hepatică: În urma tratamentului cu rosiglitazonă la pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B),  $C_{max}$  și ASC ale fracțiunii libere au fost de 2-3 ori mai mari decât la subiecții sănătoși. Variabilitatea interindividuală a fost mare, cu diferențe ale ASC ale fracțiunii libere de 7 ordine de mărime între pacienți. Nu s-au efectuat studii farmacocinetice adecvate cu glimepiridă la subiecții cu insuficiență hepatică. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală sau cu boală renală în stadiu terminal aflați în program de dializă cronică, nu există diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica rosiglitazonei. Nu există date privind utilizarea glimepiridei la pacienții tratați prin dializă renală (vezi pct. 4.3).

Un studiu de stabilire treptată a dozei de glimepiridă, efectuat la un lot de 16 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală, care a utilizat doze cuprinse între 1 și 8 mg pe zi, timp de trei luni, a demonstrat că toți pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 22 ml/min au un control adecvat asupra nivelului glicemic la un regim terapeutic de numai 1 mg pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii la animale utilizându-se asocierea compușilor existenți în AVAGLIM. Următoarele date reprezintă observații ale studiilor efectuate individual pentru rosiglitazonă sau glimepiridă.

#### *Rosiglitazonă*

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse observate în cursul studiilor la animale, care ar putea avea relevanță pentru practica medicală. S-a observat creșterea volumului plasmatic însoțită de scăderea parametrilor eritrocitari și creșterea masei cardiace. De asemenea, au fost observate creșteri ale masei hepatice, ale valorilor plasmaticice ale ALAT (numai la câini) și ale țesutului adipos. Efecte similare s-au întâlnit și în cazul altor tiazolidindione.

În cursul studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, administrarea rosiglitazonei la șobolanii aflați în cea de-a doua jumătate a perioadei de gestație s-a asociat cu moarte fetală și retard în dezvoltarea fetală. În plus, rosiglitazona a inhibat sinteza ovariană de estradiol și progesteron și a redus concentrația plasmatică a acestor hormoni, producând modificări ale estrului/ciclului menstrual și fertilității (vezi pct. 4.4).

În cazul modelului animal pentru studiul polipozei adenomatoase familiale (PAF), tratamentul cu rosiglitazonă în doză de 200 de ori mai mare decât cea activă farmacologic a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Relevanța acestei observații este necunoscută. Cu toate acestea, *in vitro*, rosiglitazona a stimulat diferențierea și a anulat modificările mutagene ale celulelor umane canceroase de la nivelul colonului. În plus, într-o serie de studii privind genotoxicitatea, efectuate *in vivo* și *in vitro*, rosiglitazona nu s-a dovedit a fi genotoxică și nu s-a demonstrat apariția tumorilor de colon în cursul unor studii desfășurate pe toată durata vieții la două specii de rozătoare.

#### *Glimepiridă*

S-au observat efecte preclinice doar pentru expuneri considerate suficient de mari față de cele maxime admise la om, acestea având o relevanță mică pentru practica medicală, sau aceste efecte au fost produse de acțiunea farmacodinamică (hipoglicemia) a substanței. Aceste date s-au obținut în urma studiilor convenționale privind evaluarea siguranței farmacologice, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen și toxicității asupra funcției de reproducere. Studii privind dezvoltarea embrion - fetală și cea pre- și postnatală au evidențiat malformații oculare, anomalii scheletice, avorturi și o rată crescută a mortalității fetale.

Observațiile privind toxicitatea asupra reproducerii ar putea fi determinate de acțiunea farmacodinamică a glimepiridei.

Glimepirida este excretată în laptele femelelor de șobolan. Dozele mari administrate acestora produc hipoglicemie puilor de șobolan pe care îi alăptează (vezi pct. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

4/4

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu tip A

Hipromeloză (E464)

Celuloză microcristalină (E460)

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Filmul:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Oxid negru de fier (E172)

Oxid roșu de fier (E172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere opace (PVC/PVDC/aluminiu). Cutii cu 14, 28, 56, 84 sau 112 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Marea Britanie.

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

27 iunie 2006

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Marketing Authorisation Suspended

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimate filmate.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 8 mg și glimepiridă 4 mg.

### Excipient

- conține lactoză (aproximativ 235 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate triunghiulare, cu colțurile rotunjite, biconvexe, de culoare roșie, gravate cu „gsk” pe o față și cu „8/4” pe cealaltă

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

*Pentru pacienții al căror control glicemic este nesatisfăcător în urma monoterapiei cu glimepiridă (în doză uzuală de 4 mg). Înainte ca pacientul să treacă la tratamentul cu AVAGLIM, trebuie luată în considerare administrarea concomitentă. Dacă statusul clinic permite, poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapia cu glimepiridă la AVAGLIM. Doza inițială este de 4 mg rosiglitazonă pe zi plus 4 mg glimepiridă pe zi (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 4 mg/4 mg).*

*Pacienții care nu pot obține controlul glicemiei în urma monoterapiei cu cel puțin jumătate din doza maximă a unei alte sulfoniluree (cu excepția clorpropamidei, vezi pct. 4.4). Concomitent cu doza de sulfoniluree deja utilizată, trebuie administrată rosiglitazonă 4 mg. Odată ce controlul glicemic obținut cu aceste doze este stabil, poate fi introdus AVAGLIM în doză inițială de 4 mg rosiglitazonă/4 mg glimepiridă administrată o dată pe zi.*

AVAGLIM poate fi utilizat pentru a înlocui sulfonilureea și rosiglitazona administrate concomitent în cadrul dublei terapii orale clasice, după ce pacientul a fost tratat cu cel puțin jumătate din doza maximă de sulfoniluree.

Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi). Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

#### Vârstnici

Deoarece este posibil ca funcția renală să fie redusă, inițierea și desfășurarea terapiei cu AVAGLIM la pacienții vârstnici trebuie efectuată sub observație medicală atentă, datorită unui risc crescut de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

#### Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min):

- Pacienții care înlocuiesc tratamentele cu sulfoniluree, altele decât glimepirida, cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.4). Se recomandă monitorizarea atentă.

AVAGLIM este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

AVAGLIM este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

#### Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea AVAGLIM la copiii sub 18 ani, deoarece nu există date disponibile privind siguranța și eficacitatea.

### **4.3 Contraindicații**

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST) (vezi pct. 4.4)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

Următoarele specificări se referă la AVAGLIM sau la fiecare dintre cele două substanțe active (rosiglitazonă și glimepiridă).

#### Hipoglicemia

Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții care urmează o terapie asociată cu rosiglitazonă și clorpropamidă să nu o înlocuiască brusc cu AVAGLIM, deoarece clorpropamida are un timp de înjumătățire lung, ceea ce poate crește riscul de apariției a hipoglicemiei. Dacă există factori de risc

pentru hipoglicemie (inclusiv insuficiența renală, greutatea corporală mică, malnutriția, administrarea concomitentă cu anumite alte medicamente (vezi pct. 4.5) sau modificări ale stilului de viață al pacientului), ar putea fi necesară revenirea la terapia asociată și reducerea dozei de glimepiridă. Trecerea la tratamentul insulinic trebuie luată în considerație în situații de stres (de exemplu: traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții).

#### Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Posibila contribuție a retenției hidrice la creșterea în greutate trebuie evaluată individual întrucât creșterea rapidă și excesivă în greutate a fost raportată foarte rar, ca fiind un semn de retenție hidrică. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiența cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

De asemenea, insuficiența cardiacă a fost raportată mai frecvent în cazul pacienților cu antecedente de insuficiență cardiacă: edemul și insuficiența cardiacă au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în cazul pacienților vârstnici și a celor cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Trebuie manifestată precauție la pacienții peste 75 ani, datorită experienței limitate la această grupă de pacienți. Deoarece AINS și rosiglitazona se asociază cu retenție hidrică, administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție a edemelor.

#### Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Atât insulina cât și rosiglitazona sunt asociate cu retenție hidrică, iar administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție al edemelor și ar putea crește riscul de apariție al bolii cardiace ischemice. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

#### Cardiopia ischemică

O analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Cu toate acestea, per global, datele disponibile cu privire la riscul de apariție a ischemiei cardiace sunt neconcludente (vezi pct. 4.8). Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

#### Sindromul coronarian acut (SCA)

Pacienții care suferă de SCA nu au fost evaluați în studiile clinice controlate cu rosiglitazonă. Datorită posibilei dezvoltări a insuficienței cardiace la acești pacienți, tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții care prezintă un eveniment coronarian acut și trebuie întrerupt în timpul fazei acute (vezi pct. 4.3).

#### Monitorizarea funcției hepatice

Disfuncția hepatocelulară a fost rareori raportată în cursul utilizării rosiglitazonei după punerea pe piață a acesteia (vezi pct. 4.8). Există o experiență limitată privind utilizarea rosiglitazonei la pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice (ALAT >2,5 ori limita superioară a valorilor normale). De aceea, în cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se mențin la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul

trebuie întrerupt. Dacă un pacient prezintă simptome sugestive pentru disfuncția hepatică, care pot include senzația inexplicabilă de greață, vărsăturile, durerea abdominală, oboseala, anorexia și/sau urinale hiperchrome, enzimele hepatice trebuie verificate. Până la obținerea rezultatelor analizelor de laborator, decizia de a continua tratamentul cu AVAGLIM la acești pacienți se bazează pe raționamentul medical. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

#### Tulburări oculare

După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei. Mulți dintre acești pacienți au raportat apariția simultană a edemului periferic. Nu este clar dacă există o asociere directă între rosiglitazonă și edemul macular, dar medicii trebuie avertizați asupra posibilității existenței edemului macular, dacă pacientul raportează tulburări ale acuității vizuale, și trebuie luată în considerare trimiterea la un consult oftalmologic adecvat.

#### Pacienții cu insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4). Se recomandă monitorizarea atentă.

#### Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză

În timpul studiilor clinice, femeile aflate în perioada de premenopauză au fost tratate cu rosiglitazonă. Deși în cursul studiilor preclinice se înregistraseră dezechilibre hormonale (vezi pct. 5.3), nu s-au observat reacții adverse semnificative asociate cu tulburări menstruale. Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină. Pacientele trebuie să cunoască riscul de apariție a unei sarcini (vezi pct. 4.6).

#### Creșterea în greutate

În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

#### Monitorizarea hematologică

Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei.

În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

Tratamentul pacienților cu deficit de G6PD cu medicamente sulfonilureice poate conduce la anemie hemolitică. Deoarece glimepirida aparține clasei chimice de medicamente sulfonilureice, trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu deficit de G6PD și trebuie luată în considerare o alternativă de tratament non-sulfonilureic.

#### Tulburări osoase

Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții tratați cu rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin (vezi pct. 4.8). Majoritatea fracturilor au apărut la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale. La pacienții de sex feminin, această incidență crescută a fost observată după primul an de tratament și s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată. Riscul de fractură trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Rosiglitazona trebuie utilizată cu prudență în timpul administrării concomitente a inhibitorilor (de exemplu, gemfibrozil) sau inductorilor (de exemplu, rifampicină) CYP2C8. Glimepirida trebuie



utilizată cu prudență în timpul administrării concomitente a inhibitorilor (de exemplu, fluconazol) sau inductorilor CYP2C9 (vezi pct. 4.5). Controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de AVAGLIM, în limitele posologiei recomandate sau modificări ale tratamentului antidiabetic.

#### Intoleranța la lactoză

Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pentru AVAGLIM nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă a substanțelor active la pacienții care au participat la studiile clinice și în practica curentă largă nu a produs interacțiuni neașteptate. Următoarele specificări reflectă informațiile disponibile despre fiecare dintre substanțele active (rosiglitazonă și glimepiridă).

##### *Rosiglitazonă*

Studiile *in vitro* demonstrează că rosiglitazona este metabolizată în special de CYP2C8, CYP2C9 constituind numai o cale secundară.

Nu se prevăd interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu substraturile sau inhibitorii CYP2C9.

Administrarea concomitentă a rosiglitazonei și gemfibrozilului (un inhibitor al CYP2C8) a produs o creștere de două ori a concentrațiilor plasmatiche ale rosiglitazonei. Deoarece există posibilitatea creșterii riscului de apariție a reacțiilor adverse dependente de doză, ar putea fi necesară reducerea dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a controlului glicemic (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a rosiglitazonei și rifampicinei (un inductor al CYP2C8) a produs o scădere cu 66% a concentrațiilor plasmatiche ale rosiglitazonei. De asemenea, nu poate fi exclusă posibilitatea ca alți inducitori (de exemplu: fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) să influențeze acțiunea rosiglitazonei. Ar putea fi necesară creșterea dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a controlului glicemic (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a rosiglitazonei și medicamentelor antidiabetice orale, metformină, glimepiridă, glibenclamidă și acarboză, nu a produs interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic.

După administrarea concomitentă a rosiglitazonei și digoxinei, substratului CYP2C9 warfarina, substratului CYP3A4 nifedipina, etinilestradiolului sau noretindronei, nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic.

##### *Glimepiridă*

În cazul în care glimepirida este administrată concomitent cu anumite medicamente, pot apărea atât creșteri, cât și reduceri nedorite ale acțiunii hipoglicemice a glimepiridei. Din acest motiv, alte medicamente trebuie utilizate numai după informarea (sau la recomandarea) medicului.

Glimepirida este metabolizată prin intermediul citocromului P450 2C9 (CYP2C9). Se cunoaște faptul că metabolizarea ei este influențată de administrarea concomitentă a inductorilor (de exemplu, rifampicină) sau inhibitorilor (de exemplu, fluconazol) CYP2C9.

Rezultatele unui studiu de interacțiune *in vivo*, publicate în literatura de specialitate, arată că valoarea ASC de glimepiridă este crescută de aproximativ 2 ori de fluconazol, unul dintre cei mai puternici inhibitori CYP2C9.

Pe baza experienței cu glimepiridă și alte sulfoniluree, trebuie menționate următoarele interacțiuni.

Potențarea efectului de scădere a glicemiei și, astfel, posibilitatea apariției în unele cazuri a hipoglicemiei atunci când se administrează, de exemplu, unul dintre următoarele medicamente:

fenilbutazonă, azapropazonă și oxifenbutazonă,  
insulină și medicamente antidiabetice orale,  
lungă, metformină,  
salicilați și acid p-amino-salicilic,  
steroizi anabolizanți și hormoni sexuali masculini,  
cloramfenicol,  
anticoagulante cumarinice,  
fenfluramină,  
fibrați,  
inhibitori ai ECA,  
fluoxetină,  
alopurinol,  
simpatolitice,  
ciclo-, tro- și ifosfamide,

sulfinpirazonă,  
anumite sulfonamide cu acțiune  
tetracicline,  
inhibitori ai MAO,  
antibiotice chinolonice,  
probenecid,  
miconazol,  
pentoxifilină (doză mare administrată  
parenteral),  
tritoqualină,  
fluconazol.

Diminuarea efectului de scădere a glicemiei și, astfel, posibilitatea apariției în unele cazuri a hiperglicemiei atunci când se administrează, de exemplu, unul dintre următoarele medicamente:

estrogeni și progestageni,  
saluretice, diuretice tiazidice,  
tireostimulante, glucocorticoizi,  
derivați de fenotiazină, clorpromazină,  
epinefrină și simpatomimetice,  
acid nicotinic (doze mari) și derivați de acid nicotinic,  
laxative (utilizare de lungă durată),  
fentoină, diazoxid,  
glucagon, barbiturice și rifampicină,  
acetozolamidă.

Antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>, betablocantele, clonidina și reserpina pot produce fie potențarea, fie diminuarea efectului de scădere a glicemiei.

Sub influența medicamentelor simpatolitice, cum sunt beta-blocantele, clonidina, guanetidina și rezerpina, semnele contrareglării adrenergice induse de hipoglicemie pot fi reduse sau absente.

Ingestia de alcool poate potența sau diminua acțiunea hipoglicemiantă a glimepiridei într-un mod imprevizibil.

Glimepirida poate potența sau diminua efectele derivaților cumarinici.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării.

S-a raportat că rosiglitazona traversează bariera feto-placentară umană și este detectabilă în țesuturile fetale.

Nu există date adecvate privind utilizarea niciuneia dintre substanțele active (rosiglitazonă și glimepiridă) la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și se recomandă utilizarea insulinei. Dacă pacienta dorește să rămână gravidă sau în cazul în care survine sarcina, tratamentul cu AVAGLIM trebuie întrerupt.

Atât rosiglitazona, cât și glimepirida au fost detectate în laptele animalelor de experiență. Nu se cunoaște dacă alăptarea la sân va expune sugarul la medicament. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în perioada alăptării.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției hipoglicemiei atunci când se apreciază capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini care necesită discernământ, abilități motorii sau cognitive (de exemplu, conducerea vehiculelor).

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim. O reacție adversă este prezentată pentru combinația în doze fixe numai dacă nu a fost observată la una dintre substanțele active componente ale Avaglim sau dacă a apărut într-o frecvență mai mare decât cea listată pentru fiecare substanță activă.

##### ***AVAGLIM***

Datele obținute în cadrul studiilor dublu - orb confirmă faptul că profilul de siguranță al administrării concomitente a rosiglitazonei și glimepiridei este similar cu cel rezultat prin însumarea reacțiilor adverse ale celor două substanțe active. De asemenea, datele în număr limitat despre AVAGLIM sunt în concordanță cu acest profil rezultat prin însumarea reacțiilor adverse.

##### ***Rosiglitazonă***

###### Date obținute din studii clinice

Reacțiile adverse pentru fiecare schemă de tratament sunt prezentate mai jos clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvența absolută. Pentru reacțiile adverse legate de doze, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de rosiglitazonă. Frecvențele nu depind de alți factori cum sunt durata studiului, condițiile preexistente și particularitățile inițiale ale pacientului. Frecvențele reacțiilor adverse sunt desemnate pe baza experienței din studiile clinice și pot să nu reflecte frecvența reacțiilor adverse din experiența clinică obișnuită. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; și mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ .

În Tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în urma unui rezumat al studiilor clinice la care au participat mai mult de 5000 de pacienți tratați cu rosiglitazonă. La fiecare clasă de organ, aparat și sistem, reacțiile adverse sunt prezentate în tabel în ordine descrescătoare a frecvenței pentru schema de tratament cu rosiglitazonă în monoterapie. În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza datelor din studiile clinice cu rosiglitazonă**

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament	
	Rosiglitazonă în monoterapie	Rosiglitazonă cu sulfoniluree
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		
anemie	Frecvente	Frecvente
leucopenie		Frecvente
trombocitopenie		Frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		
hipercolesterolemie <sup>1</sup>	Frecvente	Frecvente
hipertrigliceridemie	Frecvente	Frecvente
hiperlipemie	Frecvente	Frecvente
creștere în greutate	Frecvente	Frecvente
creșterea apetitului	Frecvente	Mai puțin frecvente
hipoglicemie		Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
amețeală*		Frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>		
insuficiență cardiacă <sup>2</sup>		Frecvente
ischemie cardiacă <sup>3*</sup>	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
constipație	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		
fracturi <sup>4</sup>	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
edeme	Frecvente	Foarte frecvente

\* Categoria de frecvență de ‘fond’ a acestor evenimente, așa cum reiese din datele de la grupul placebo, în cadrul studiilor clinice, este ‘frecventă’.

<sup>1</sup> Hipercolesterolemia a fost raportată până la 5,3% din pacienții tratați cu rosiglitazonă (monoterapie sau dublă terapie orală). Valorile crescute ale colesterolului total au fost asociate cu creșterea valorilor LDLc, cât și ale HDLc, dar raportul colesterol total:HDLc a rămas nemodificat sau s-a ameliorat pe durata studiilor pe termen lung. În ansamblu, aceste creșteri au fost, în general, ușoare până la moderate și nu au necesitat, de regulă, întreruperea tratamentului.

<sup>2</sup> A fost observată o creștere a incidenței insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona a fost asociată la tratamentul cu sulfoniluree (ca terapie duală sau triplă), creștere care s-a dovedit mai mare în cazul dozei de 8 mg rosiglitazonă comparativ cu 4 mg rosiglitazonă (doza zilnică totală). Incidența insuficienței cardiace în cazul asocierii cu insulina (rosiglitazona asociată cu tratamentul cu insulină stabilă) a fost 2,4 %, comparativ cu insulina în monoterapie, 1,1 %. Mai mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa NYHA I-II, un studiu placebo - controlat cu durata de un an a demonstrat agravarea sau posibila agravare a insuficienței cardiace la 6,4% din pacienții tratați cu rosiglitazonă, comparativ cu proporția de 3,5% din cei cărora li s-a administrat placebo.

<sup>3</sup>Într-o analiză retrospectivă a datelor centralizate din 42 studii clinice pe termen scurt, incidența generală a evenimentelor asociate în mod tipic cu ischemia cardiacă a fost mai mare în cazul tratamentelor cu rosiglitazonă, 2,00% versus comparatori activi asociați și placebo, 1,53% [risc relativ (RR) 1,30 (interval de încredere (ÎI) 95% 1,004 - 1,69)]. Acest risc a fost crescut când rosiglitazona a fost adăugată la tratamentul cu insulină stabilă și la pacienții cărora li se administrează nitrați pentru o boală cardiacă ischemică cunoscută. În cadrul unei actualizări a acestei analize retrospective care a inclus 10 studii ulterioare care au îndeplinit criteriile pentru includere, dar nu au fost disponibile la momentul analizei originale, incidența globală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică nu a fost diferită din punct de vedere statistic în cazul schemelor de administrare cu rosiglitazonă, 2,21% față de comparatorii activi asociați și placebo, 2,08% [RR 1,098 (ÎI 95% 0,809 – 1,354)]. Într-un studiu prospectiv privind efectele cardiovasculare (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), criteriile finale de evaluare principale privind decesul cardiovascular sau spitalizare au fost similare pentru rosiglitazonă și comparatorii activi [RR 0,99 (ÎI 95% 0,85 - 1,16)]. Alte două studii clinice controlate randomizate, prospective, pe termen lung (9620 de pacienți, durata studiului > 3 ani în fiecare studiu), care au comparat rosiglitazona cu alte câteva medicamente antidiabetice orale autorizate sau cu placebo, nu au confirmat sau exclus riscul potențial de apariție a ischemiei cardiace. Per global, datele disponibile asupra riscului de apariție a ischemiei cardiace nu sunt concludente.

<sup>4</sup>Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin. Într-un studiu cu monoterapie, incidența la pacienții de sex feminin cărora li se administrează rosiglitazonă a fost de 9,3% (2,7 pacienți per 100 pacienți ani) comparativ cu 5,1% (1,5 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării metforminei sau 3,5% (1,3 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării glibenclamidei. În alt studiu pe termen lung, s-a observat o incidență crescută a fracturilor la subiecții din grupul la care s-a administrat rosiglitazonă în asociere comparativ cu grupul de control activ [8,3% comparativ cu 5,3%, risc relativ 1,57 (ÎI 95% 1,26 - 1,97)]. Riscul de apariție a fracturilor a părut să fie mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu grupul de control [11,5% comparativ cu 6,3%, risc relativ 1,82 (ÎI 95% 1,37 - 2,41)], decât la pacienții de sex masculin comparativ cu grupul de control [5,3% comparativ cu 4,3%, risc relativ 1,23 (ÎI 95% 0,85 - 1,77)]. Sunt necesare date suplimentare pentru a determina dacă există un risc crescut de apariție a fracturilor la pacienții de sex masculin după o perioadă mai lungă de urmărire. Majoritatea fracturilor au fost raportate la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale (vezi pct. 4.4).

În cursul studiilor dublu - orb efectuate cu rosiglitazonă, incidența creșterii valorilor ALAT de peste trei ori limita superioară a valorilor normale a fost egală cu cea înregistrată pentru placebo (0,2%) și mai mică decât cea înregistrată pentru medicamentele comparator (0,5% metformină/sulfoniluree). Incidența tuturor evenimentelor adverse hepatice și ale tractului biliar a fost mai mică de 1,5% în toate grupurile de tratament și similară cu cea înregistrată pentru placebo.

#### Date obținute pe baza experienței de după punerea pe piață

În plus față de reacțiile adverse identificate în urma studiilor clinice, reacțiile adverse prezentate în Tabelul 2 au fost identificate după punerea pe piață a rosiglitazonei. Clasele de frecvență sunt definite astfel: rare >1/10000, <1/1000 și foarte rare <1/10000, inclusiv cazurile izolate.

**Tabelul 2. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza experienței obținute după punerea pe piață a rosiglitazonei**

<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvența</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
creștere rapidă și excesivă în greutate	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat )</b>	
reacție anafilactică	Foarte rare
<b>Tulburări oculare</b>	
edem macular	Rare
<b>Tulburări cardiace</b>	
insuficiență cardiacă congestivă/edem pulmonar	Rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
disfuncție hepatică, evidențiată în primul rând prin creșterea valorilor enzimelor hepatice <sup>5</sup>	Rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (vezi Tulburări ale sistemului imunitar)</b>	
edem angioneurotic	Foarte rare
reacții cutanate (de exemplu: urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii)	Foarte rare

<sup>5</sup>Au fost raportate cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară. În cazuri foarte rare s-au raportat decese.

### **Glimepiridă**

Date obținute din studii clinice și pe baza experienței de după punerea pe piață

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și categorii de frecvență, obținute pe baza experienței cu glimepiridă și alte sulfoniluree. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ , inclusiv cazurile izolate).

**Tabelul 3. Frecvența reacțiilor adverse date de glimepiridă identificate pe baza datelor din studiile clinice și pe baza experienței de după punerea pe piață**

Reacții adverse	Frecvența
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
agranulocitoză	Rare
granulocitopenie	Rare
pancitopenie	Rare
anemie hemolitică	Rare
trombocitopenie	Rare
leucopenie	Rare
eritrocitopenie	Rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar<sup>6</sup></b>	
vasculită alergică	Foarte rare
reacții de hipersensibilitate <sup>7</sup>	Foarte rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
hipoglicemie <sup>8</sup>	Foarte frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
vărsături	Foarte rare
diaree	Foarte rare
greață	Foarte rare
distensie abdominală	Foarte rare
durere abdominală	Foarte rare
discomfort abdominal	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare<sup>9</sup></b>	
hepatită <sup>10</sup>	Foarte rare
insuficiență hepatică (de exemplu, cu colestază și icter)	Foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat<sup>11</sup></b>	
hipersensibilitate cutanată la lumină	Foarte rare
<b>Investigații diagnostice</b>	
scăderea natremiei	Foarte rare

<sup>6</sup>Sunt posibile reacții alergice încrucișate cu sulfoniluree, sulfonamide sau substanțe înrudite.

<sup>7</sup>Reacțiile ușoare de hipersensibilitate pot evolua către reacții grave cu dispnee, hipotensiune arterială și, uneori, șoc.

<sup>8</sup>Conform datelor cunoscute pentru alte sulfoniluree, hipoglicemia poate fi de lungă durată. Rar, reacțiile hipoglicemice pot apărea imediat, pot fi severe și nu întotdeauna ușor de corectat.

<sup>9</sup>Pot apărea creșteri ale valorilor enzimelor hepatice.

<sup>10</sup>Hepatită care poate progresa spre insuficiență hepatică.

<sup>11</sup>Reacțiile cutanate de hipersensibilitate se pot manifesta prin prurit, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.

În special la începutul tratamentului pot să apară tulburări de vedere tranzitorii, datorită modificărilor glicemiei.

## 4.9 Supradozaj

Nu există date disponibile privind supradozajul cu AVAGLIM.

La om, este disponibil un număr limitat de date privind supradozajul cu rosiglitazonă. În cursul studiilor clinice, rosiglitazona a fost administrată voluntarilor sub formă de doze orale unice de până la 20 mg și a fost bine tolerată.

Supradozajul cu sulfoniluree, inclusiv glicemipiridă, poate avea drept consecință hipoglicemia severă, care pune în pericol viața și se menține timp de 12 până la 72 de ore. Simptomele pot întârzia să apară până la 24 de ore după ingestie. Trebuie avută în vedere spitalizarea.

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca instituirea tratamentului de susținere adecvat să se realizeze în conformitate cu statusul clinic al pacientului. Atât rosiglitazona, cât și glicemipirida sunt legate în proporție mare de proteinele plasmatiche și nu se așteaptă eliminarea lor prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD04

AVAGLIM asociază două antidiabetice cu mecanisme de acțiune complementare pentru a îmbunătăți controlul glicemic al pacienților cu diabet zaharat de tip 2: maleat de rosiglitazonă, un membru al clasei tiazolidindionelor, și glicemipiridă, un membru al clasei sulfonilureelor. Tiazolidindionele acționează în special prin reducerea rezistenței la insulină, iar sulfonilureele acționează în special prin stimularea eliberării insulinei la nivelul celulelor  $\beta$  - pancreatice funcționale. Un studiu care a comparat AVAGLIM cu monoterapia cu rosiglitazonă sau glicemipiridă a demonstrat un beneficiu crescător în ceea ce privește controlul glicemiei în cazul tratamentului combinat cu doză fixă, comparativ cu monoterapia. Nu s-au făcut noi observații privind siguranța administrării. Studiul clinic efectuat pentru evaluarea acestui tratament combinat cu doză fixă a comparat rosiglitazona și glicemipirida numai cu monoterapia cu glicemipiridă, nu și cu monoterapii cu alte sulfoniluree.

#### *Rosiglitazonă*

Rosiglitazona este un agonist selectiv al receptorului nuclear  $R\gamma$ APP (receptorul gama activat de proliferare a peroxizomilor) și este un membru al clasei tiazolidindionelor de medicamente hipoglicemizante. Scade glicemia prin reducerea rezistenței la insulină la nivelul țesutului adipos, musculaturii scheletice și ficatului.

Activitatea hipoglicemizantă a rosiglitazonei a fost demonstrată pe un număr de modele animale de diabet zaharat de tip 2. În plus, rosiglitazona a menținut funcția celulelor  $\beta$  - pancreatice, după cum s-a dovedit prin creșterea masei insulelor pancreatice și a conținutului de insulină, și a prevenit apariția hiperglicemiei manifeste pe modelele animale de diabet zaharat de tip 2. La șobolani și șoareci, rosiglitazona nu a stimulat secreția de insulină a pancreasului și nu a indus apariția hipoglicemiei. Principalul produs de metabolism (un para-hidroxisulfat), cu mare afinitate pentru  $R\gamma$ APP uman solubil, a demonstrat o potență relativ mare în cursul unui test de toleranță la glucoză efectuat la șoarecii obezi. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost pe deplin elucidată.

În cursul studiilor clinice, efectele rosiglitazonei de scădere a glicemiei s-au instalat treptat, reducerea aproape maximă a glicemiei à jeune (GJ) devenind evidentă după aproximativ 8 săptămâni de tratament. Îmbunătățirea controlului glicemic se asociază cu scăderea atât a glicemiei à jeune, cât și a celei postprandiale.

Rosiglitazona a fost asociată cu creșterea în greutate. Studiile de biomecanică au demonstrat că această creștere în greutate se datorează în principal creșterii țesutului adipos subcutanat, cu reducerea celui visceral și intrahepatic.



În conformitate cu mecanismul de acțiune, rosiglitazona a micșorat rezistența la insulină și a îmbunătățit funcția celulelor  $\beta$  - pancreatice. De asemenea, controlul glicemic îmbunătățit s-a asociat cu scăderea semnificativă a acizilor grași liberi. Ca urmare a mecanismelor de acțiune diferite dar complementare, dubla terapie orală cu rosiglitazonă și o sulfoniluree sau metformină a determinat efecte aditive din punct de vedere al controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În cursul studiilor cu o durată maximă de trei ani, rosiglitazona administrată o dată sau de două ori pe zi a produs o îmbunătățire susținută a controlului glicemic (GJ și HbA1c). Un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei s-a observat în cazul pacienților cu obezitate. Deoarece nu a fost definitivat un studiu de evaluare a efectelor rosiglitazonei, nu au fost demonstrate beneficiile pe termen lung asociate controlului glicemic îmbunătățit.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial - Un studiu privind efectele progresiei diabetului) a fost un studiu controlat, multicentric, dublu-orb, cu o durată a tratamentului de 4-6 ani (durata medie de 4 ani), în care rosiglitazona, în doze de 4 până la 8 mg pe zi, a fost comparată cu metformină (500 mg până la 2000 mg pe zi) și glibenclamidă (2,5 până la 15 mg pe zi) la 4351 subiecți recent diagnosticați ( $\leq 3$  ani) cu diabet zaharat de tip 2, cărora nu li se administrase anterior tratament cu medicamente antidiabetice orale. Tratamentul cu rosiglitazonă a redus semnificativ riscul de eșec al monoterapiei (GPJ $>10,0$  mmol/l) cu 63% comparativ cu glibenclamida (RR 0,37, ÎI 0,30-0,45) și cu 32% comparativ cu metformina (RR 0,68, ÎI 0,55-0,85) pe durata studiului (până la 72 luni de tratament). Aceasta conduce la o incidență cumulată a eșecului tratamentului de 10,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă, 14,8% pentru pacienții tratați cu metformină și 23,3% pentru pacienții tratați cu glibenclamidă. În ansamblu, 43%, 47% și 42% dintre subiecții din grupurile tratate cu rosiglitazonă, glibenclamidă, respectiv, metformină, au fost eliminați datorită altor motive decât eșecul monoterapiei. Impactul acestor rezultate asupra evoluției bolii sau asupra efectelor la nivel microvascular sau macrovascular nu a fost determinat (vezi pct. 4.8). În acest studiu, evenimentele adverse observate au fost în concordanță cu profilul evenimentelor adverse cunoscute pentru fiecare dintre tratamente, incluzând creșterea continuă în greutate în urma tratamentului cu rosiglitazonă. La femeile tratate cu rosiglitazonă a fost observată în plus o incidență crescută a fracturilor osoase (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiul RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Evaluarea obiectivelor cardiovasculare pentru rosiglitazonă și a controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat) a fost un studiu amplu (4447 de pacienți), deschis, prospectiv, controlat (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), în care pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ineficient controlați cu metformină sau sulfoniluree au fost randomizați adăugându-se la tratament rosiglitazonă sau metformină sau sulfoniluree. Durata medie a diabetului zaharat la acești pacienți a fost de aproximativ 7 ani. Criteriul final de evaluare principal stabilit a fost spitalizarea datorată bolilor cardiovasculare (care a inclus spitalizarea determinată de insuficiența cardiacă) sau decesul datorat bolilor cardiovasculare. Dozele medii la sfârșitul tratamentului randomizat sunt prezentate în tabelul următor:

Tratament randomizat†	Doza medie (DS) la sfârșitul tratamentului randomizat
Rosiglitazonă (fie SU sau metformină)	6,7 (1,9) mg
Sulfoniluree (pe fond de metformină)	
Glimepiridă*	3,6 (1,8) mg
Metformină (pe fond de sulfoniluree)	1995,5 (682,6) mg

\*Doze similare relativ eficace (adică aproximativ jumătate din doza maximă) pentru alte sulfoniluree (glibenclamidă și glicazidă).

† Pacienți cărora li s-a administrat tratamentul desemnat ca randomizat în asociere cu tratamentul de fond corect și cu date evaluabile.

Nu a fost observată nicio diferență în cadrul criteriului final de evaluare principal stabilit cu privire la numărul evenimentelor apărute în urma administrării rosiglitazonei (321/2220) comparativ cu grupul de control activ (323/2227) (RR 0,99, ÎI 0,85-1,16), îndeplinind criteriile predefinite de non-inferioritate de 1,20 (non-inferioritate  $p = 0,02$ ). RR și ÎI pentru criteriile finale de evaluare secundare

au fost: deces datorat oricărei cauze (RR 0,86, ÎI 0,68-1,08), EACM (Evenimente Adverse Cardiace Majore – deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral) (RR 0,93, ÎI 0,74-1,15), deces din cauze cardiovasculare (RR 0,84, ÎI 0,59-1,18), infarct miocardic acut (RR 1,14, ÎI 0,80-1,63) și accident vascular cerebral (RR 0,72, ÎI 0,49-1,06). Într-un sub-studiu după 18 luni, tratamentul adăugat cu rosiglitazonă în terapie duală nu a avut rezultate inferioare în reducerea HbA1c față de asocierea unei sulfoniluree cu metformină. În analiza finală la 5 ani, în timpul tratamentului randomizat cu terapia duală, s-a observat o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,14% față de momentul inițial, pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă în asociere cu metformină, comparativ cu o creștere de 0,17% pentru pacienții tratați cu sulfoniluree în asociere cu metformină ( $p < 0,0001$  pentru diferența de tratament). A fost observată o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,24% în cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazonă în asociere cu sulfoniluree comparativ cu o reducere a HbA1c de 0,10% în cazul pacienților cărora li se administrează metformină în asociere cu sulfoniluree, ( $p = 0,0083$  pentru diferența de tratament). S-a observat o creștere semnificativă a insuficienței cardiace (letale și non-letale) (RR 2,10, ÎI 1,35-3,27) și a fracturilor (risc relativ 1,57, ÎI 1,26-1,97) în cazul grupurilor de tratament în care a fost inclusă rosiglitazona, comparativ cu grupul de control activ (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au fost retrași 564 de pacienți din studiul de urmărire a efectelor cardiovasculare, ceea ce a însemnat 12,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă și 13% pentru pacienții din grupul de control, reprezentând 7,2% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea efectelor cardiovasculare și 2,0% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea mortalității datorată oricărei cauze.

### *Glimepiridă*

Glimepirida este o substanță hipoglicemiantă activă pe cale orală, care aparține clasei sulfonilureelor. Poate fi utilizată în tratamentul diabetului zaharat non - insulino - dependent.

Glimepirida acționează în special prin stimularea eliberării insulinei de la nivelul celulelor beta - pancreatice. Ca în cazul altor sulfoniluree, acest efect se bazează pe îmbunătățirea răspunsului celulelor beta - pancreatice la stimulul fiziologic reprezentat de glucoză. În plus, glimepirida pare să aibă efecte extrapancreatice importante, demonstrate, de asemenea, pentru alte sulfoniluree.

Sulfonilureele reglează secreția de insulină prin închiderea canalelor de potasiu ATP - dependente de la nivelul membranei celulelor beta - pancreatice. Închiderea canalelor de potasiu determină depolarizarea celulelor beta - pancreatice și se produce prin deschiderea canalelor de calciu, rezultând un influx masiv de ioni de calciu în celulă. Aceasta conduce la eliberarea insulinei prin exocitoză.

Glimepirida se leagă cu mare labilitate de o proteină membranară a celulelor beta - pancreatice, care este asociată cu canalul de potasiu ATP - dependent, dar care diferă de situsul de legare obișnuit al sulfonilureelor.

Efectele extrapancreatice includ o îmbunătățire a sensibilității la insulină a țesuturilor periferice și o reducere a captării insulinei la nivel hepatic.

Glimepirida crește foarte rapid numărul moleculelor active transportoare de glucoză la nivelul membranei plasmatică a celulelor musculare și adipoase, determinând stimularea captării glucozei.

Glimepirida crește activitatea fosfolipazei C glicozil - fosfatidilinozitol specifice, care ar putea avea un rol în lipogeneza și glicogenogeneza induse medicamentos, de la nivelul celulelor musculare și adipoase izolate.

Glimepirida inhibă sinteza hepatică de glucoză prin creșterea concentrației intracelulare a fructozo - 2,6 - bifosfatului, care la rândul lui inhibă gluconeogeneza.

Cea mai mică doză orală eficientă este de aproximativ 0,6 mg. Efectul glimepiridei este dependent de doză și reproductibil. Răspunsul fiziologic la efort fizic intens – o reducere a secreției de insulină – se menține pe durata tratamentului cu glimepiridă.

Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește efectul, indiferent dacă medicamentul a fost administrat cu 30 de minute sau imediat înainte de masă. La pacienții cu diabet zaharat, se poate obține un control metabolic bun pe o perioadă de 24 de ore, cu o singură doză zilnică.

Deși produsul de metabolism hidroxilat al glimepiridei a determinat o scădere mică dar semnificativă a glicemiei, el este răspunzător doar pentru o mică parte din efectul global al medicamentului.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### AVAGLIM

Dozele orale unice de glimepiridă, administrate la 14 subiecți adulți sănătoși, nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai rosiglitazonei la starea de echilibru. După administrarea la subiecți adulți sănătoși a unor doze repetate de rosiglitazonă timp de opt zile, nu au fost observate reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale ASC și  $C_{max}$  ale glimepiridei.

Într-un studiu de bioechivalență efectuat în condiții de repaus alimentar, după administrarea comprimatului combinat 4 mg/4 mg în doză unică, valorile ASC și  $C_{max}$  ale rosiglitazonei și valorile ASC a glimepiridei au dovedit bioechivalența cu administrarea concomitentă a 4 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă.

Postprandial, viteza și gradul absorbției asocierii rosiglitazonă - glimepiridă 4 mg/4 mg au fost echivalente cu cele obținute în cazul administrării concomitente a 4 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă. Administrarea asocierii 4 mg/4 mg odată cu alimentele a determinat creșterea expunerii la glimepiridă, comparativ cu cea observată după administrarea à jeune.  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-inf}$  și  $C_{max}$  ale glimepiridei au crescut în medie cu 30%, 19%, respectiv cu 55%. Pentru rosiglitazonă, valorile  $C_{max}$  au scăzut cu aproximativ 32% în cazul administrării cu alimente.

ASC și  $C_{max}$  ale glimepiridei au crescut direct proporțional cu doza după administrările de rosiglitazonă - glimepiridă în doze de 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg și 4 mg/4 mg.

Următoarele specificări reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecăreia dintre componentele AVAGLIM.

#### *Rosiglitazonă*

##### Absorbția

După administrarea unor doze orale de 4 mg și de 8 mg, biodisponibilitatea absolută a rosiglitazonei este de aproximativ 99%. Concentrațiile plasmatice maxime ale rosiglitazonei sunt atinse după aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice sunt aproximativ direct proporționale cu doza pe întregul interval terapeutic al dozelor.

Administrarea rosiglitazonei concomitent cu alimentele nu a modificat expunerea globală (ASC), deși s-au observat o ușoară scădere a  $C_{max}$  (aproximativ 20-28%) și o prelungire a  $t_{max}$  (aproximativ 1,75 ore), comparativ cu administrarea à jeune. Deoarece aceste mici modificări nu sunt semnificative din punct de vedere clinic, nu este necesar să se administreze rosiglitazona la un anumit interval de timp față de mese. Absorbția rosiglitazonei nu este influențată de creșteri ale valorilor pH-ului gastric.

##### Distribuția

Volumul de distribuție al rosiglitazonei este de aproximativ 14 l la voluntarii sănătoși. Legarea rosiglitazonei de proteinele plasmatice se face în proporție mare (aproximativ 99,8%) și nu este influențată de concentrație sau de vârstă. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului principal (un para - hidroxisulfat) se face în proporție foarte mare (> 99,99%).

##### Metabolizarea

Metabolizarea rosiglitazonei se face în proporție mare, niciun compus original nefiind excretat nemodificat. Principalele căi de metabolizare sunt N - demetilierea și hidroxilarea, urmate de conjugare cu sulfat și acid glucuronic. La om, nu a fost complet elucidată contribuția metabolitului principal (un para - hidroxisulfat) la activitatea hipoglicemiantă globală a rosiglitazonei și nu se poate exclude posibilitatea ca acesta să contribuie la activitatea hipoglicemiantă. Totuși, aceasta nu implică probleme de siguranță a administrării pentru categoria principală de pacienți sau pentru categoriile speciale, deoarece insuficiența hepatică reprezintă o contraindicație, iar studiile clinice de fază III au inclus un număr considerabil de pacienți vârstnici și pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Studii *in vitro* au demonstrat faptul că rosiglitazona este metabolizată predominant de CYP2C8, cu o contribuție minoră a CYP2C9.

Deoarece *in vitro* rosiglitazona nu are un efect inhibitor semnificativ asupra CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A sau 4A, există o probabilitate mică de interacțiune metabolică semnificativă cu substanțele metabolizate de aceste izoenzime ale citocromului P450. *In vitro*, rosiglitazona a prezentat un efect inhibitor moderat asupra CYP2C8 (CI<sub>50</sub> de 18 μM) și un efect inhibitor slab asupra CYP2C9 (CI<sub>50</sub> de 50 μM) (vezi pct. 4.5). Un studiu de interacțiune *in vivo*, cu warfarină, a indicat faptul că rosiglitazona nu interacționează cu substraturile CYP2C9, *in vivo*.

#### Eliminarea

Clearance-ul plasmatic total al rosiglitazonei este de aproximativ 3 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare, terminal, al rosiglitazonei este de aproximativ 3-4 ore. Nu există dovezi privind acumularea neașteptată a rosiglitazonei după administrarea o dată sau de două ori pe zi. Principala cale de excreție este cea urinară, aproximativ două treimi din doza administrată fiind eliminate astfel, în timp ce eliminarea prin materiile fecale reprezintă aproximativ 25% din doza administrată. Substanțe active nemetabolizate nu se excretă în urină sau materii fecale. Timpul de înjumătățire terminal pentru radioactivitate a fost de aproximativ 130 ore, indicând faptul că eliminarea metaboliților este foarte lentă. După administrarea unor doze repetate se așteaptă acumularea în plasmă a metaboliților, în special a metabolitului principal (un para-hidroxisulfat), pentru care se anticipează o creștere de 8 ori.

#### Glimepiridă

##### Absorbția

După administrarea orală, glimepirida este complet (100%) absorbită din tractul gastro-intestinal. Studii efectuate cu doze orale unice la subiecți sănătoși și doze orale repetate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au demonstrat o absorbție semnificativă a glimepiridei în decurs de 1 oră de la administrare și atingerea C<sub>max</sub> la aproximativ 2,5 ore. Există o relație liniară între doză și C<sub>max</sub>, respectiv ASC.

##### Distribuția

După administrare intravenoasă la subiecți sănătoși, volumul de distribuție a fost de 8,8 l (113 ml/kg), iar clearance-ul corporal total a fost de 47,8 ml/min. Legarea de proteinele plasmatice a fost mai mare de 99,5%.

##### Metabolizare

Atât după administrarea intravenoasă, cât și după cea orală, glimepirida este complet metabolizată prin biotransformare oxidativă. Metaboliții principali sunt derivatul ciclohexil - hidroximetil (M1) și carboxil (M2). S-a demonstrat faptul că CYP2C9 este implicat în biotransformarea glimepiridei în M1. M1 este metabolizat ulterior la M2 cu ajutorul uneia sau mai multor enzime citosolice. În cazul modelelor animale, M1, dar nu și M2, posedă aproximativ 1/3 din activitatea farmacologică a medicamentului parental. Semnificația clinică a efectului M1 de scădere a glicemiei este incertă.

##### Eliminarea

Timpul de înjumătățire prin eliminare al glimepiridei este de aproximativ 5-8 ore. După administrarea orală a glimepiridei marcată cu <sup>14</sup>C, aproximativ 60% din radioactivitatea totală s-a regăsit în urină într-un interval de șapte zile, iar M1 (preponderent) și M2 au reprezentat între 80 și 90% din ceea ce s-a regăsit în urină. Aproximativ 40% din radioactivitatea totală s-a regăsit în materiile fecale. Niciunul dintre compușii originali nu s-a regăsit în urină sau materiile fecale. După administrare intravenoasă la pacienți, nu s-a observat o excreție semnificativă pe cale biliară a glimepiridei sau metabolitului ei, M1.

#### Grupuri speciale

Sex: În analizele farmacocinetice populaționale globale, nu s-au evidențiat diferențe majore între bărbați și femei în ceea ce privește farmacocinetica rosiglitazonei sau glimepiridei.

Vârstnici: În analizele populaționale globale, nu s-a dovedit faptul că vârsta influențează într-o măsură semnificativă farmacocinetica rosiglitazonei sau glimepiridei.

Insuficiență hepatică: În urma tratamentului cu rosiglitazonă la pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B),  $C_{max}$  și ASC ale fracțiunii libere au fost de 2-3 ori mai mari decât la subiecții sănătoși. Variabilitatea interindividuală a fost mare, cu diferențe ale ASC ale fracțiunii libere de 7 ordine de mărime între pacienți. Nu s-au efectuat studii farmacocinetice adecvate cu glimepiridă la subiecții cu insuficiență hepatică. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală sau cu boală renală în stadiu terminal aflați în program de dializă cronică, nu există diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica rosiglitazonei. Nu există date privind utilizarea glimepiridei la pacienții tratați prin dializă renală (vezi pct. 4.3).

Un studiu de stabilire treptată a dozei de glimepiridă, efectuat la un lot de 16 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală, care a utilizat doze cuprinse între 1 și 8 mg pe zi, timp de trei luni, a demonstrat că toți pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 22 ml/min au un control adecvat asupra nivelului glicemic la un regim terapeutic de numai 1 mg pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii la animale utilizându-se asocierea compușilor existenți în AVAGLIM. Următoarele date reprezintă observații ale studiilor efectuate individual pentru rosiglitazonă sau glimepiridă.

#### *Rosiglitazonă*

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse observate în cursul studiilor la animale, care ar putea avea relevanță pentru practica medicală. S-a observat creșterea volumului plasmatic însoțită de scăderea parametrilor eritrocitari și creșterea masei cardiace. De asemenea, au fost observate creșteri ale masei hepatice, ale valorilor plasmaticice ale ALAT (numai la câini) și ale țesutului adipos. Efecte similare s-au întâlnit și în cazul altor tiazolidindione.

În cursul studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, administrarea rosiglitazonei la șobolanii aflați în cea de-a doua jumătate a perioadei de gestație s-a asociat cu moarte fetală și retard în dezvoltarea fetală. În plus, rosiglitazona a inhibat sinteza ovariană de estradiol și progesteron și a redus concentrația plasmatică a acestor hormoni, producând modificări ale estrului/ciclului menstrual și fertilității (vezi pct. 4.4).

În cazul modelului animal pentru studiul polipozei adenomatoase familiale (PAF), tratamentul cu rosiglitazonă în doză de 200 de ori mai mare decât cea activă farmacologic a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Relevanța acestei observații este necunoscută. Cu toate acestea, *in vitro*, rosiglitazona a stimulat diferențierea și a anulat modificările mutagene ale celulelor umane canceroase de la nivelul colonului. În plus, într-o serie de studii privind genotoxicitatea, efectuate *in vivo* și *in vitro*, rosiglitazona nu s-a dovedit a fi genotoxică și nu s-a demonstrat apariția tumorilor de colon în cursul unor studii desfășurate pe toată durata vieții la două specii de rozătoare.

#### *Glimepiridă*

S-au observat efecte preclinice doar pentru expuneri considerate suficient de mari față de cele maxime admise la om, acestea având o relevanță mică pentru practica medicală, sau aceste efecte au fost produse de acțiunea farmacodinamică (hipoglicemia) a substanței. Aceste date s-au obținut în urma studiilor convenționale privind evaluarea siguranței farmacologice, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen și toxicității asupra funcției de reproducere. Studii privind dezvoltarea embrion - fetală și cea pre- și postnatală au evidențiat malformații oculare, anomalii scheletice, avorturi și o rată crescută a mortalității fetale.

Observațiile privind toxicitatea asupra reproducerii ar putea fi determinate de acțiunea farmacodinamică a glimepiridei.

Glimepirida este excretată în laptele femelelor de șobolan. Dozele mari administrate acestora produc hipoglicemie puilor de șobolan pe care îi alăptează (vezi pct. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

8/4

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu tip A

Hipromeloză (E464)

Celuloză microcristalină (E460)

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Filmul:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Oxid roșu de fier (E172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere opace (PVC/PVDC/aluminiu). Cutii cu 14, 28, 56, 84 sau 112 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Marea Britanie.

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/010

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

27 iunie 2006

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Marketing Authorisation Suspended

**ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**



**A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în versiunea 7.2 inclusă în modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 4 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMEA.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Marketing Authorisation Suspended

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimate filmate  
rosiglitazonă/glimepiridă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză; vezi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

14 comprimate  
28 comprimate  
56 comprimate  
84 comprimate  
112 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se folosi conform prescripției medicale  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimate filmate.  
rosiglitazonă/glimepiridă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SmithKline Beecham Ltd

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimate filmate.  
rosiglitazonă/glimepiridă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 8 mg și glimepiridă 4 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză; vezi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

14 comprimate  
28 comprimate  
56 comprimate  
84 comprimate  
112 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se folosi conform prescripției medicale  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AVAGLIM 8 mg/4 mg



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimate filmate.  
rosiglitazonă/glimepiridă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SmithKline Beecham Ltd

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Marketing Authorisation Suspended

**B. PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimate filmate**  
**AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimate filmate**  
rosiglitazonă/glimepiridă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- **Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.**
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- **Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

### **În acest prospect găsiți:**

1. **Ce este Avaglim și pentru ce se utilizează**
2. **Înainte să luați Avaglim**
3. **Cum să luați Avaglim**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Avaglim**
6. **Informații suplimentare**

### **1. CE ESTE AVAGLIM ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

**Avaglim comprimate este o asociere de două medicamente diferite**, numite *rosiglitazonă* și *glimepiridă*. Aceste două medicamente sunt utilizate pentru tratamentul **diabetului de tip 2**.

Organismul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 fie nu produce suficientă insulină (un hormon care controlează nivelul zahărului din sânge), fie nu răspunde normal la insulina pe care o produce. Rosiglitazona și glimepirida acționează împreună ca organismul dumneavoastră să utilizeze mai bine insulina pe care o produce, aceasta ajutând la reducerea nivelului zahărului din sânge la valoarea normală.

### **2. ÎNAINTE SĂ LUĂȚI AVAGLIM**

Pentru a ajuta la realizarea controlului diabetului zaharat, pe perioada administrării de Avaglim este important să urmați dieta și stilul de viață recomandate de medicul dumneavoastră.

#### **Nu luați Avaglim:**

- **dacă sunteți alergic (hipersensibil)** la rosiglitazonă, glimepiridă sau la oricare dintre celelalte componente ale Avaglim (*enumerate la pct.6*), sau la alte substanțe numite sulfoniluree (precum *glibenclamida*) sau sulfonamide
- **dacă ați avut un infarct miocardic sau angină severă**, care a fost tratată în spital
- **dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă**
- **dacă aveți o afecțiune hepatică**
- **dacă ați avut cetoacidoză diabetică** (o complicație a diabetului cu scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături)
- **dacă aveți probleme cu rinichii**
- **dacă aveți diabet de tip 1** - acesta necesită un tratament diferit.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. **Nu utilizați Avaglim.**

## **Aveți grijă deosebită când utilizați Avaglim**

**Avaglim nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani**, deoarece siguranța și eficacitatea nu sunt cunoscute.

**Dacă ați fost diagnosticat cu angină** (durere în piept) sau boală arterială periferică (scăderea fluxului sanguin în picioare):

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră**, deoarece este posibil ca Avaglim să nu fie potrivit pentru dumneavoastră.

**Anemie hemolitică:** Dacă știți că organismul dumneavoastră nu produce enzima G6PD, Avaglim poate distruge rapid globulele roșii din sânge (*anemie hemolitică*).

➔ **Spuneți-i medicului dumneavoastră** dacă aveți această problemă, deoarece este posibil ca Avaglim să nu fie potrivit pentru dumneavoastră.

### **Situații care necesită atenție**

Avaglim și alte medicamente pentru tratamentul diabetului pot duce la agravarea unor afecțiuni sau apariția de reacții adverse grave. Trebuie să supravegheați apariția anumitor simptome în timpul tratamentului cu Avaglim, pentru a reduce riscul apariției oricăror probleme. Vezi „*Situații care necesită atenție*”, la **punctul 4**.

### **Reînceperea ovulației**

La femeile care sunt infertile datorită unei condiții care le afectează ovarele (cum este *Sindromul ovarelor polichistice*) poate reîncepe ovulația când încep să ia Avaglim. Dacă vi se întâmplă aceasta, folosiți o metodă adecvată de contracepție pentru a evita posibilitatea unei sarcini neplanificate (vezi mai jos, la punctul 2, „*Sarcina și alăptarea*”).

### **Vi se va face regulat analiza sângelui**

Avaglim poate duce la scăderea anumitor tipuri de celule din sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă regulat analize de sânge.

### **Funcția renală vă va fi verificată**

Dacă aveți o afecțiune renală, sau aveți peste 65 ani, funcția renală trebuie verificată în timp ce luați Avaglim.

### **Utilizarea altor medicamente:**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente sau dacă ați început să luați medicamente noi, inclusiv dintre cele pe bază de plante sau pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Multe medicamente (sau alcoolul) pot afecta modul în care Avaglim controlează cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră.

Nivelul zahărului din sângele dumneavoastră poate deveni prea crescut sau prea scăzut (vezi „*Nivelul scăzut al zahărului din sânge*”, la **punctul 4**). O parte din medicamentele care cel mai probabil fac asta sunt:

- gemfibrozil (folosit pentru **scăderea colesterolului**)
- rifampicină (folosit pentru tratarea **tuberculozei** sau altor infecții)
- fluconazol (folosit pentru tratarea **infecțiilor fungice**).

➔ **Spuneți-i medicului sau farmacistului** dacă credeți că Avaglim nu funcționează cum ar trebui, în special dacă luați orice alte medicamente. S-ar putea să fie nevoie să vă schimbe doza sau să vă schimbe celelalte medicamente pe care le luați.

Anumite medicamente folosite pentru tratarea **tensiunii arteriale crescute** (precum beta-blocantele, clonidina, guanetidina sau rezerpina) pot să vă facă mai puțin conștienți de semnele de avertizare a scăderii zahărului din sânge (transpirație; bătăi rapide neregulate ale inimii).

➔ **Verificarea** cu regularitate a **nivelului de zahăr din sânge** este important în special dacă luați oricare din aceste medicamente, **chiar dacă vă simțiți bine.**

Avaglim poate de asemenea să întărească sau să slăbească efectele medicamentelor pentru **prevenirea formării cheagurilor de sânge** (anticoagulante precum warfarina).

➔ **Spuneți-i medicului sau farmacistului** dacă luați anticoagulante.

#### **Sarcina și alăptarea**

- **Avaglim nu este recomandat în timpul sarcinii.** Dacă sunteți gravidă sau ați putea fi gravidă, spuneți-i medicului înainte de a lua Avaglim.
- **Nu alăptați** în timp ce luați Avaglim. Componentele pot trece în lapte și pot dăuna copilului dumneavoastră.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Avaglim poate provoca amețeală sau poate ca zahărul din sânge să vă scadă sub normal (vezi “*Nivelul scăzut al zahărului din sânge*”, la punctul 4).

➔ **Nu conduceți sau folosiți utilaje** până când nu vă simțiți bine.

#### **Avaglim conține lactoză**

Comprimatele de Avaglim conțin o mică cantitate de lactoză. Pacienții cu intoleranță la lactoză sau cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză **nu trebuie să utilizeze acest medicament.**

### **3. CUM SĂ LUAȚI AVAGLIM**

Luăți întotdeauna Avaglim comprimate exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu luați mai mult decât doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Cât de mult să luați**

**Doza uzuală cu care se începe tratamentul** este de un comprimat care conține asocierea (4 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă) luat o dată pe zi.

După aproximativ 8 săptămâni, dacă este necesar, medicul vă poate crește doza. Doza maximă este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă, luat o dată pe zi.

#### **Cum să luați**

**Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.**

**Este cel mai bine să luați Avaglim în timpul mesei** sau imediat după masă, de obicei în timpul primei mese principale a zilei.

Luăți comprimatele în același moment al zilei, în fiecare zi și urmați sfaturile privind dieta date de medicul dumneavoastră.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Avaglim**

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist. Puteți să riscați să vă scadă zahărul din sânge sau să aveți nevoie de tratament în spital.

### **Dacă uitați să luați Avaglim**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la timpul obișnuit.

### **Nu încetați să luați Avaglim fără recomandare**

Luați Avaglim atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă încetați să luați Avaglim, zahărul din sângele dumneavoastră nu va mai fi controlat și nu vă veți simți bine. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vreți să nu mai luați medicamentul.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Avaglim poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Situații care necesită atenție:**

**Reacții alergice:** Acestea sunt foarte rare la persoanele care iau Avaglim. Manifestările includ:

- erupție pe piele care provoacă mâncărime (*urticarie*)
- inflamare de natură alergică, uneori la nivelul feței sau gurii (*edem angioneurotic*), care poate determina dificultăți de respirație
- colaps.

➔ **Informați imediat medicul** dacă aveți oricare dintre aceste simptome. **Nu mai luați Avaglim.**

**Retenție hidrică și infarct miocardic:** Avaglim poate cauza retenție de apă (retenție lichidiană) care duce la umflare și creștere în greutate. Excesul de lichid din corp poate provoca înrăutățirea problemelor cardiace sau poate duce la insuficiență cardiacă. Aceasta este și mai probabil dacă luați și alte medicamente pentru diabet (cum este insulina), dacă aveți probleme cu rinichii sau dacă aveți peste 65 ani. **Cântăriți-vă regulat; dacă luați în greutate rapid, spuneți-i medicului dumneavoastră.** Simptomele insuficienței cardiace includ:

- respirație dificilă, care, de obicei, se agravează noaptea
- oboseală rapidă, după activitate fizică ușoară, cum este mersul
- creștere rapidă în greutate
- umflarea gleznelor sau picioarelor

➔ **Informați medicul cât mai repede posibil** dacă aveți oricare dintre aceste simptome – chiar și pentru prima oară sau dacă se înrăutățesc.

**Scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie):** Anumite probleme vă pot face să vă scadă zahărul din sânge în timp ce luați Avaglim. Acestea includ:

- administrarea altor medicamente pentru tratarea diabetului
- boli ale rinichilor
- greutate corporală scăzută sau dietă săracă
- condiții de stress (pecum traume, operații sau infecții)

Primele simptome ale scăderii nivelului zahărului din sânge sunt:

- tremurături, transpirații, stări de slăbiciune
- nervozitate, palpitații
- foame.

Gravitatea lor poate crește, ducând la confuzie și pierderea conștienței.

➔ **Informați medicul cât mai repede** dacă aveți aceste simptome. Poate fi nevoie să vi se reducă doza de medicament.

**Afecțiuni hepatice:** Înainte de a începe să luați Avaglim vi se va face o analiză de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră. Această verificare poate fi repetată la intervale de timp.

Acestea pot fi semne ale afecțiunii hepatice:

- greață și vărsături
- dureri de stomac (*abdominale*)
- pierderea poftei de mâncare
- urina de culoare închisă.

→ **Informați medicul cât mai repede posibil** dacă aveți aceste simptome.

**Afecțiuni oculare:** inflamarea retinei din partea din spate a ochiului (*edem macular*), posibil cu vedere încețoșată, poate fi o problemă la persoanele cu diabet zaharat. Cazuri noi sau mai grave de edem macular au apărut în puține cazuri la persoanele care iau Avaglim sau alte medicamente similare.

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră** orice problemă cu privire la vedere.

**Fracturi ale oaselor:** Fracturi ale oaselor pot apărea la persoanele cu diabet zaharat. Șansele ca acestea să apară pot fi mai mari la persoanele care iau rosiglitazonă de peste un an, în special la femei. Cele mai frecvente sunt fracturile picioarelor, brațelor și mâinilor.

### Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- scăderea zahărului din sânge (*hipoglicemie*)
- umflături (*edeme*) datorate retenției de apă

### Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- dureri în piept (*angină pectorală*)
- insuficiență cardiacă
- fracturi ale oaselor
- creștere în greutate, creșterea poftei de mâncare
- amețeli
- constipație
- scăderea numărului de celule din sânge (*anemie*), număr scăzut de celule albe din sânge (*leucopenie*) și celule din sânge necesare pentru coagularea sângelui (*trombocitopenie*).
- o creștere mică a colesterolului, valori crescute ale colesterolului în sânge

### Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** persoane:

- lichid în plămâni (*edem pulmonar*) ce cauzează respirație dificilă
- edem al retinei în spatele ochiului (*edem macular*)
- scăderea numărului de celule roșii din sânge, sau un tip de celule albe din sânge (*granulocitopenie*) care poate fi severă (*agranulocitoză*), scăderea numărului tuturor tipurilor de celule din sânge (*pancitopenie*)
- ficatul nu funcționează așa cum ar trebui (*creșteri ale valorilor enzimelor ficatului*)

### Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** persoane:

- reacții alergice, inflamarea vaselor de sânge (*vasculită alergică*)
- sensibilitate crescută la soare ce produce erupții pe piele
- inflamație a ficatului (*hepatită*), îngălbenirea pielii (*icter*)
- creștere în greutate rapidă și excesivă, datorită acumulării de lichid
- durere de stomac, balonare, senzație de rău (*greață*), vomă și diaree
- scăderea cantității de sodiu în sânge.

## **Dacă aveți reacții adverse**

➔ **Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă vreuna dintre reacțiile adverse menționate devine severă sau neplăcută sau dacă ați observat orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ AVAGLIM**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Avaglim după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Avaglim**

Substanțele active sunt rosiglitazona și glimepirida. Avaglim comprimate este disponibil în diferite concentrații.

Fiecare comprimat conține oricare dintre: 4 mg sau 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă.

Celelalte componente sunt: amidonglicolat de sodiu (Tip A), hipromeloză (E464), celuloză microcristalină (E460), lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de titan (E171), macrogol 400, oxid negru de fer și/sau oxid roșu de fer (E172).

### **Cum arată Avaglim și conținutul ambalajului**

**Avaglim 4 mg/4 mg** comprimate sunt de culoare roz, de formă triunghiulară, cu colțurile rotunjite și marcate cu „gsk” pe o față și cu „4/4” pe cealaltă.

**Avaglim 8 mg/4 mg** comprimate sunt de culoare roșie, de formă triunghiulară, cu colțurile rotunjite și marcate cu „gsk” pe o față și cu „8/4” pe cealaltă.

Aceste comprimate sunt ambalate în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56, 84 și 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață:** SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie.

**Producătorul:** Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, E-09400 Aranda de Duero, Burgos, Spania.



Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

**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.  
Simi: + 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.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

---