

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 4 mg de rosiglitazona, y 4 mg de glimepirida.

### Excipiente

Contiene lactosa (aproximadamente 104 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color rosa, de forma triangular redondeada, que lleva la inscripción “gsk” en una cara y “4/4” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AVAGLIM está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de sulfonilurea administrada en monoterapia, y para los que el tratamiento con metformina es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con AVAGLIM debe individualizarse. Antes de iniciar el tratamiento con AVAGLIM se debe realizar una evaluación clínica adecuada para evaluar el riesgo de que el paciente desarrolle hipoglucemia (ver sección 4.4).

AVAGLIM debe tomarse una vez al día, poco antes o durante una comida (normalmente la primera comida importante del día). Si se olvida una dosis, la siguiente dosis no se debe incrementar.

*Para pacientes insuficientemente controlados con glimepirida en monoterapia (normalmente con 4 mg).* Debe considerarse la administración concomitante antes de que el paciente cambie el tratamiento a AVAGLIM. Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con glimepirida en monoterapia a AVAGLIM. La posología inicial es de 4 mg/día de rosiglitazona más 4 mg/día de glimepirida (dada como un comprimido de AVAGLIM 4 mg/4 mg).

*Pacientes que no alcanzan el control glucémico suficiente con al menos la mitad de la dosis máxima de otra sulfonilurea en monoterapia (excepto clorpropamida, ver sección 4.4).* Debe administrarse concomitantemente rosiglitazona 4 mg junto con la dosis de sulfonilurea que ya se esté tomando. Una vez que el control glucémico sea estable a estas dosis, se podrá introducir AVAGLIM a una posología de inicio de 4 mg rosiglitazona/ 4 mg glimepirida, una vez al día.

AVAGLIM se puede utilizar para sustituir el uso concomitante de una sulfonilurea y rosiglitazona en doble terapia oral establecida siempre y cuando el paciente haya alcanzado al menos la mitad de la dosis máxima de la sulfonilurea.

La dosis de rosiglitazona puede incrementarse después de 8 semanas si fuera necesario. La dosis máxima diaria recomendada es de 8 mg rosiglitazona/4 mg glimepirida (dada como un comprimido de AVAGLIM 8 mg/4 mg, una vez al día). Un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día debe realizarse cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si aparecen síntomas de hipoglucemia, el paciente debe volver a la terapia concomitante y ajustar la dosis de glimepirida de manera adecuada.

#### Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución potencial de la función renal, el inicio y mantenimiento del tratamiento con AVAGLIM en pacientes de edad avanzada debe estar bajo supervisión médica estrecha debido a un aumento en la predisposición a hipoglucemia (ver sección 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min):

- Los pacientes que cambien el tratamiento de una sulfonilurea distinta de glimepirida por AVAGLIM pueden tener un riesgo mayor de hipoglucemia (ver sección 4.4). Se recomienda un seguimiento adecuado.

AVAGLIM está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, ver sección 4.3).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

AVAGLIM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

#### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de AVAGLIM en niños y adolescentes menores de 18 años al no disponer de datos sobre su seguridad y eficacia.

### **4.3 Contraindicaciones**

La utilización de AVAGLIM está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad a rosiglitazona, glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (clases I a IV NYHA)
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- insuficiencia hepática
- insuficiencia renal grave, por ejemplo, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (incluyendo diálisis)
- diabetes insulino dependiente
- cetoacidosis diabética o coma diabético.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

AVAGLIM no está indicado para su utilización en combinación con metformina por lo que no debe utilizarse en triple terapia oral de diabetes.

A continuación se presenta la información disponible para AVAGLIM o las dos sustancias activas individuales (rosiglitazona y glimepirida).

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciban AVAGLIM pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente (ver sección 4.8). Se aconseja que los pacientes en tratamiento concomitante con rosiglitazona y clorpropamida no cambien a AVAGLIM debido a que clorpropamida tiene una semivida elevada que puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Si existen factores de riesgo asociados a hipoglucemia

(incluyendo insuficiencia renal, poco peso corporal, malnutrición, co-administración con determinados medicamentos (ver sección 4.5) o si cambia el tipo de vida del paciente) puede ser necesario volver a la terapia concomitante y ajustar la dosis de glimepirida disminuyendo su dosis. Debe considerarse el cambio a un tratamiento con insulina en situaciones de estrés (por ejemplo, trauma, cirugía, infecciones).

#### Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca

Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Debe evaluarse individualmente la posible contribución de la retención de líquidos al aumento de peso, ya que el aumento de peso rápido y excesivo se ha notificado muy raramente como un signo de retención de líquidos. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardiaca en todos los pacientes, especialmente en aquéllos que reciben terapia en combinación con insulina, aquéllos con riesgo de insuficiencia cardiaca y aquéllos con reserva cardiaca reducida. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardiaca.

También se ha notificado más frecuentemente insuficiencia cardiaca en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca; además, se han notificado más frecuentemente edema e insuficiencia cardiaca en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se deben tomar precauciones en pacientes de más de 75 años debido a la experiencia limitada en este grupo de pacientes. Dado que los AINEs y la rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.

#### Combinación con insulina

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con insulina. La insulina y la rosiglitazona están ambas asociadas con la retención de líquidos, por lo que su administración conjunta puede aumentar el riesgo de edema y podría aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica. Sólo en circunstancias excepcionales y bajo un control estricto se puede tratar con insulina a pacientes que ya estén tomando rosiglitazona.

#### Isquemia miocárdica

Un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, indicó que el tratamiento con rosiglitazona podría estar asociado a un aumento del riesgo de eventos de isquemia miocárdica. Sin embargo, en su totalidad los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes (ver sección 4.8). Existen datos limitados de ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica. Por ello, como medida de precaución, no se recomienda el uso de rosiglitazona en estos pacientes, particularmente en aquellos con síntomas de isquemia miocárdica.

#### Síndrome Coronario Agudo (SCA)

Los pacientes con SCA no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados con rosiglitazona. Por consiguiente, dada la posibilidad de que dichos pacientes desarrollen insuficiencia cardiaca, no debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes que tengan un evento coronario agudo, y si el tratamiento estuviera previamente instaurado, debe interrumpirse durante la fase aguda del evento coronario (ver sección 4.3).

#### Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular durante el uso postcomercialización de rosiglitazona (ver sección 4.8). La experiencia en el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con enzimas hepáticas elevadas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) es limitada. Por tanto, se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con AVAGLIM y posteriormente, de vez en cuando, de acuerdo con el juicio clínico. No debe iniciarse el tratamiento con AVAGLIM en pacientes con niveles basales elevados de enzimas hepáticas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el límite superior

de la normalidad durante el tratamiento con AVAGLIM, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con AVAGLIM se debe basar en el juicio clínico hasta que se disponga de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento.

#### Trastornos oculares

Durante la fase post-comercialización se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidindionas, incluyendo rosiglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron además edema periférico. No se ha establecido si existe una relación directa entre la administración de rosiglitazona y la aparición de edema macular, pero los médicos deben considerar el diagnóstico de edema macular en el caso de pacientes que notifiquen alteraciones en la agudeza visual, y en dichos casos se debe considerar una revisión apropiada por el oftalmólogo.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min) pueden tener un riesgo mayor de hipoglucemia (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4). Se aconseja una monitorización adecuada.

#### Mujeres anovulatorias premenopáusicas

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos se observó un desequilibrio hormonal (ver sección 5.3), no se han detectado efectos adversos significativos asociados con trastornos menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Las pacientes deben ser conscientes del riesgo de embarazo (ver sección 4.6).

#### Aumento de peso

En ensayos clínicos con rosiglitazona hubo evidencia de aumento de peso dosis-dependiente, que fue mayor cuando se utilizó en combinación con insulina. Por tanto, el peso debe monitorizarse rigurosamente, dado que su aumento puede ser el resultado de la retención de líquidos, que podría estar asociada a insuficiencia cardíaca.

#### Monitorización hematológica

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina dosis-dependiente. En pacientes con niveles de hemoglobina bajos antes de comenzar el tratamiento, existe un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el tratamiento con AVAGLIM.

Es necesaria la monitorización hematológica periódica (especialmente leucocitos y plaquetas) durante el tratamiento con AVAGLIM.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de la enzima G6PD puede producir anemia hemolítica. Puesto que glimepirida pertenece a la familia química de las sulfonilureas, se debe actuar con precaución en pacientes con deficiencia de la enzima G6PD, debiendo considerar una alternativa terapéutica que no incluya sulfonilureas.

#### Trastornos óseos

Ensayos a largo plazo muestran un aumento de la incidencia de fracturas óseas en los pacientes, especialmente en las mujeres, tratados con rosiglitazona (ver sección 4.8). La mayoría de las fracturas han ocurrido en las extremidades superiores y en las extremidades distales inferiores. En mujeres, este aumento de la incidencia se detectó después del primer año de tratamiento y persistió durante tratamientos a largo plazo. Se debe tener en cuenta el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes tratados con rosiglitazona, especialmente en pacientes mujeres.

#### Administración conjunta con otros medicamentos

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (ej. rifampicina). Glimpirida debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C9 (ej. fluconazol) o inductores de esta enzima (ver sección 4.5). El control de la glucemia debe ser monitorizado estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de AVAGLIM de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes.

#### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de AVAGLIM contienen lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con AVAGLIM. Sin embargo, el uso concomitante de los principios activos en pacientes incluidos en estudios clínicos y en el empleo clínico generalizado, no ha dado lugar a ninguna interacción inesperada. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos por separado (rosiglitazona y glimepirida).

#### *Rosiglitazona*

Los estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, mientras que el CYP2C9 representa una vía minoritaria.

No se prevén interacciones clínicamente significativas con inhibidores o sustratos del CYP2C9.

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

La administración conjunta de rosiglitazona y rifampicina (un inductor del CYP2C8) tuvo como resultado una reducción del 66% en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. No puede ser descartado que otros inductores (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) también pueden afectar a la exposición a la rosiglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales como metformina, glimepirida, glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina (sustrato del CYP2C9), ni con los sustratos del CYP3A4 nifedipino, etinilestradiol o noretindrona, después de la administración conjunta con rosiglitazona.

#### *Glimpirida*

La acción hipoglucemiante de la glimepirida puede verse incrementada o reducida de manera no deseada si se toma de manera simultánea con determinados medicamentos. Por este motivo cualquier otro medicamento sólo debe tomarse con el conocimiento o bajo prescripción del médico.

Glimpirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo está influido por la administración concomitante de inductores del CYP2C9 (ej. rifampicina) o inhibidores de esta enzima (ej. fluconazol).

Los resultados publicados de un estudio de interacción *in vivo* demuestran que la AUC de glimepirida se incrementa aproximadamente 2 veces por fluconazol, uno de los inhibidores más potentes del CYP2C9.

Se han comunicado las siguientes interacciones de acuerdo con la experiencia acumulada con glimepirida y otras sulfonilureas.

Potenciación del efecto de disminución de glucosa en sangre y, por tanto, en algunas circunstancias puede ocurrir hipoglucemia cuando se toma alguno de los siguientes medicamentos, como por ejemplo:

fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona, insulina y productos antidiabéticos orales, metformina, salicilatos y p-amino ácido salicílico, esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, anticoagulantes cumarínicos, fenfluramina, fibratos, inhibidores de la ECA, fluoxetina, alopurinol, simpaticolíticos, ciclo-, tro- e ifosfamidas,

sulfinpirazona, algunas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, inhibidores de la MAO, antibióticos derivados de quinolonas, probenecid, miconazol, pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas), tritocualina, fluconazol.

Atenuar el efecto de la disminución de glucosa en sangre y, por tanto, puede ocurrir un aumento de los niveles de glucosa en sangre cuando se toma alguno de los siguientes medicamentos, como por ejemplo:

estrógenos y progestágenos, saluréticos, diuréticos tiazídicos, agentes estimuladores del tiroides, glucocorticoides, derivados de la fenotiazina, clorpromazina, adrenalina y simpaticomiméticos, ácido nicotínico (dosis elevadas) y derivados del ácido nicotínico, laxantes (uso prolongado), fenitoína, diazóxido, glucagón, barbitúricos y rifampicina, acetazolamida.

Los antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden producir tanto potenciación como atenuación del efecto de disminución de glucosa en sangre.

Los signos de contrarregulación adrenérgica que aparecen en la hipoglucemia pueden verse reducidos o estar ausentes bajo la influencia de simpaticolíticos tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina.

El consumo de alcohol puede potenciar o atenuar la acción hipoglucemiante de la glimepirida de una manera impredecible.

La glimepirida puede bien potenciar o atenuar los efectos de los derivados de cumarina.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos preclínicos o clínicos sobre embarazos de riesgo o lactancia para AVAGLIM.

Se ha notificado que rosiglitazona atraviesa la placenta humana y que se detecta en tejidos fetales. No existen datos suficientes sobre la utilización de cualquiera de los principios activos (rosiglitazona y glimepirida) en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Por lo tanto no se debe utilizar AVAGLIM durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina. Si una paciente desea quedarse embarazada o se confirma el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con AVAGLIM.

Se han detectado rosiglitazona y glimepirida en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al medicamento. Por tanto, no se debe utilizar AVAGLIM en periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener presente el efecto hipoglucemiante potencial cuando se considere la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran habilidades motoras, cognitivas o de juicio (ej. conducir).

#### **4.8 Reacciones adversas**

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada uno de los componentes individuales de AVAGLIM. Una reacción adversa se corresponde únicamente con la combinación a dosis fija si no se ha descrito para alguno de los componentes de AVAGLIM o si ocurrió a una frecuencia mayor que la citada para alguno de los componentes.

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

Los datos de estudios doble ciego confirman que el perfil de seguridad de rosiglitazona y glimepirida en uso concomitante es equivalente a la suma de los perfiles de reacciones adversas de los dos medicamentos. Los pocos datos disponibles con AVAGLIM coinciden con este perfil combinado de reacciones adversas.

##### ***Rosiglitazona***

###### Datos de ensayos clínicos

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas durante la revisión de los ensayos clínicos en los que han participado más de 5.000 pacientes tratados con rosiglitazona. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan por frecuencia decreciente para el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos de ensayos clínicos**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa según el tratamiento	
	Rosiglitazona en monoterapia	Rosiglitazona con sulfonilurea
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
anemia	Frecuentes	Frecuentes
leucopenia		Frecuentes
trombocitopenia		Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frecuentes	Frecuentes
hipertrigliceridemia	Frecuentes	Frecuentes
hiperlipidemia	Frecuentes	Frecuentes
aumento de peso	Frecuentes	Frecuentes
aumento de apetito	Frecuentes	Poco frecuentes
hipoglucemia		Muy frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
mareos*		Frecuentes
<b>Trastornos cardiacos</b>		
insuficiencia cardiaca <sup>2</sup>		Frecuentes
isquemia cardiaca <sup>3*</sup>	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
fracturas óseas <sup>4</sup>	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
edema	Frecuentes	Muy frecuentes

\* Para estos acontecimientos, la categoría de la frecuencia de la incidencia basal en el grupo placebo en los ensayos clínicos es “frecuentes”.

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble o triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto de LDL-colesterol (LDLc) como de HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardiaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de

la insuficiencia cardiaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

<sup>3</sup> En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardiaca fue superior en los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,00 %), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (1,53%) [hazard ratio (HR) 1,30 (intervalo de confianza (IC) 95% 1,004-1,69)]. El riesgo fue mayor cuando se añadió rosiglitazona a tratamientos insulínicos ya instaurados, así como en pacientes que recibían nitratos para una cardiopatía isquémica conocida. En una actualización de este análisis retrospectivo que incluyó 10 estudios más que cumplían los criterios de inclusión, pero que no estaban disponibles en el momento del análisis original, la incidencia global de los eventos que se asocian típicamente con isquemia cardiaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,21%), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (2,08%) [HR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. En un estudio prospectivo de eventos cardiovasculares (seguimiento medio de 5,5 años) la variable primaria de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue similar en el grupo de rosiglitazona y en el grupo de los comparadores activos [HR 0,99 (IC 95% 0,85-1,16)]. Otros dos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados (9.620 pacientes, duración de cada estudio > 3 años), en los que se comparó rosiglitazona frente a otros medicamentos antidiabéticos orales autorizados o placebo, no han confirmado ni excluido el potencial riesgo de isquemia cardiaca. En su conjunto, los datos disponibles relativos al riesgo de isquemia cardiaca no son concluyentes.

<sup>4</sup> Estudios a largo plazo muestran un aumento en la incidencia de fractura ósea en pacientes, especialmente mujeres, en tratamiento con rosiglitazona. En un estudio en monoterapia, la incidencia en mujeres tratadas con rosiglitazona fue un 9,3% (2,7 pacientes por cada 100 pacientes-año) frente a un 5,1% (1,5 pacientes por cada 100 pacientes-año) con metformina o un 3,5% (1,3 pacientes por cada 100 pacientes-año) con glibenclamida. En otro estudio a largo plazo, hubo un aumento de la incidencia de fractura ósea en los pacientes del grupo de combinación con rosiglitazona respecto al comparador activo [8,3% vs 5,3%, razón de riesgos 1,57 (IC 95% 1,26-1,97)]. El riesgo de fractura pareció ser mayor en mujeres en relación al control [11,5% vs 6,3%, razón de riesgos 1,82 (95% IC 1,37-2,41)], que en varones en relación al control [5,3% vs 4,3%, razón de riesgos 1,23 (95% IC 0,85-1,77)]. Se necesitan más datos para determinar si existe un aumento de riesgo de fractura en varones tras un periodo largo de seguimiento. La mayoría de las fracturas ocurrieron en las extremidades superiores y las extremidades distales inferiores (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos doble ciego con rosiglitazona, la incidencia de elevación de ALT por encima de tres veces el límite superior de la normalidad fue igual a la registrada con placebo (0,2%) y menor que con comparadores activos (0,5% metformina/sulfonilureas). La incidencia de todos los acontecimientos adversos hepatobiliares fue < 1,5% en cualquier grupo tratado y similar a la registrada con placebo.

#### Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas).

**Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos post-comercialización para rosiglitazona**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
incremento de peso rápido y excesivo	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)</b>	
reacción anafiláctica	Muy raras

<b>Trastornos oculares</b>	
edema macular	Raras
<b>Trastornos cardiacos</b>	
insuficiencia cardiaca congestiva/edema pulmonar	Raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
disfunción hepatocelular, evidenciada principalmente por la elevación de las enzimas hepáticas <sup>5</sup>	Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver Trastornos del sistema inmunológico)</b>	
angioedema	Muy raras
reacciones de la piel (por ejemplo urticaria, prurito y exantema)	Muy raras

<sup>5</sup> Se han notificado casos raros de elevación de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Se han notificado casos muy raros con un desenlace fatal.

### *Glimepirida*

#### Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización

La tabla 3 recoge las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia basadas en la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ , incluyendo notificaciones aisladas).

**Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para glimepirida en los datos de los ensayos clínicos y en los datos post-comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
agranulocitosis	Raras
granulocitopenia	Raras
pancitopenia	Raras
anemia hemolítica	Raras
trombocitopenia	Raras
leucopenia	Raras
eritrocitopenia	Raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>6</sup></b>	
vasculitis alérgica	Muy raras
reacciones de hipersensibilidad <sup>7</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia <sup>8</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
vómitos	Muy raras
diarreas	Muy raras
náuseas	Muy raras
distensión abdominal	Muy raras
dolor abdominal	Muy raras
malestar abdominal	Muy raras

<b>Trastornos hepatobiliares<sup>9</sup></b>	
hepatitis <sup>10</sup>	Muy raras
insuficiencia hepática (por ejemplo con colestasis e ictericia)	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo<sup>11</sup></b>	
hipersensibilidad de la piel a la luz	Muy raras
<b>Exploraciones complementarias</b>	
descenso del sodio en suero	Muy raras

<sup>6</sup> Pueden ocurrir reacciones alérgicas cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

<sup>7</sup> Las reacciones de hipersensibilidad leves pueden evolucionar a reacciones serias con disnea, descenso brusco de la tensión arterial y algunas veces shock.

<sup>8</sup> De acuerdo con lo que se conoce sobre otras sulfonilureas la hipoglucemia puede ser duradera. Raramente pueden ocurrir reacciones hipoglucémicas de manera inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir.

<sup>9</sup> Puede aparecer una elevación de las enzimas hepáticas.

<sup>10</sup> La Hepatitis puede llevar a fallo hepático.

<sup>11</sup> Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de la piel tales como prurito, exantema y urticaria.

Pueden ocurrir trastornos visuales transitorios, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en los niveles de glucosa en sangre.

#### 4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVAGLIM.

Los datos sobre la sobredosis en humanos son limitados. Durante los ensayos clínicos con voluntarios se administró rosiglitazona a dosis orales únicas de hasta 20 mg, que se toleraron bien.

La sobredosis con sulfonilureas, incluyendo glimepirida puede ocasionar hipoglucemia potencialmente mortal con una duración de 12 a 72 horas, la cual puede repetirse después de una recuperación aparente. Los síntomas pueden retrasarse hasta 24 horas después de la toma. Se debe considerar la hospitalización cuando se estime oportuno.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. Tanto rosiglitazona como glimepirida se unen en una elevada proporción a proteínas y no se espera que puedan eliminarse por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales código ATC: A10BD04

AVAGLIM combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidindionas y glimepirida, perteneciente a la clase de las sulfonilureas.

Las tiazolidindionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las sulfonilureas actúan principalmente estimulando la liberación de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas operativas. En un estudio en el que se comparó AVAGLIM frente a la monoterapia con rosiglitazona o glibepririda, la combinación a dosis fijas demostró un beneficio mayor en el control de la glucemia frente a las monoterapias. No se observaron aspectos nuevos de seguridad. En el desarrollo clínico soporte de esta combinación a dosis fijas sólo se comparó rosiglitazona y glibepririda frente a la monoterapia con glibepririda y no frente a la monoterapia con otras sulfonilureas.

### *Rosiglitazona*

Rosiglitazona es un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), y es un antidiabético de la clase de las tiazolidindionas. Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado.

El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, rosiglitazona preserva la función de células  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. Rosiglitazona no estimula la secreción pancreática de insulina ni induce hipoglucemia en las ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) con gran afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

En los ensayos clínicos, el efecto terapéutico hipoglucemiante es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones en la glucosa en ayunas y post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudios mecanísticos, se observó que el incremento de peso se debió principalmente a un aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral e intrahepática.

Consistente con el mecanismo de acción, rosiglitazona redujo la resistencia a la insulina y mejoró la función de las células  $\beta$  pancreáticas. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. Como consecuencia de sus mecanismos de acción diferentes pero complementarios, el tratamiento combinado de rosiglitazona con una sulfonilurea o metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

En estudios con una duración máxima de 3 años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día en doble terapia oral con metformina produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemiante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No han finalizado los estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas  $> 10,0$  mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan

estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

Tratamiento aleatorizado†	Dosis media (DM) al final del tratamiento aleatorizado
Rosiglitazona (SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurea (tratamiento previo metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (tratamiento previo sulfonilurea)	1995,5 (682,6) mg

\*Dosis efectiva relativa similar (por ej. aproximadamente la mitad de la dosis máxima) para otras sulfonilureas (glibenclamida y glicazida).

†Pacientes que tomaron los tratamientos designados de forma aleatoria en combinación con el tratamiento previo correcto y con datos evaluables.

No hubo diferencias en el número de eventos de la variable principal adjudicada para rosiglitazona (321/2.220) vs el control activo (323/2.227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), alcanzando el criterio de no inferioridad predefinido de 1,20 (p de no inferioridad = 0,02). HR e IC para las variables secundarias fueron: muerte por cualquier causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Eventos Cardíacos Adversos Mayores – muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), muerte cardiovascular (HR 0,84, IC 0,59-1,18), infarto agudo de miocardio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e ictus (HR 0,72, IC 0,49-1,06). En un sub-estudio a los 18 meses del tratamiento con rosiglitazona en doble terapia con metformina o sulfonilurea, la reducción de HbA1c fue “no inferior” a la del tratamiento combinado de sulfonilurea y metformina. En el análisis final a los 5 años, se observó una reducción media ajustada al valor basal de HbA1c del 0,14% en pacientes tratados con metformina a los que se les añadió rosiglitazona durante el tratamiento aleatorizado a doble terapia combinada, vs un incremento del 0,17% en pacientes que tomaban metformina y se les añadió sulfonilurea (p<0,0001 para diferencia de tratamientos). Se observó una reducción media ajustada de HbA1c del 0,24% en pacientes tratados con sulfonilurea a los que se les añadió rosiglitazona, vs una reducción de HbA1c del 0,10% para pacientes que tomaban sulfonilurea y se les añadió metformina (p=0,0083 para la diferencia entre tratamientos). Hubo un incremento significativo de insuficiencia cardíaca (mortal y no mortal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) y fracturas óseas (razón de riesgos 1,57, IC 1,26-1,97) en tratamientos que contenían rosiglitazona comparados con el control activo (ver secciones 4.4 y 4.8). Se retiraron un total de 564 pacientes por causas cardiovasculares que representaban el 12,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona y el 13% de los pacientes control; lo cual supone el 7,2% de pacientes-año perdidos para seguimiento de eventos cardiovasculares y el 2,0% de pacientes-año perdidos para seguimiento de mortalidad por cualquier causa.

#### Glimepirida

Glimepirida es un principio activo con actividad hipoglucemiante por vía oral que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. Glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas. Como ocurre con otras sulfonilureas, este efecto es consecuencia de una mejora en la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, glimepirida parece tener otros efectos extrapancreáticos acusados, también propuestos para otras sulfonilureas.

Las sulfonilureas regulan la secreción de insulina cerrando los canales de potasio dependientes de ATP que se encuentran en la membrana de la célula beta. El cierre de los canales de potasio conlleva la despolarización de la célula beta que a su vez ocasiona que los canales de calcio se abran y permitan la entrada en la célula de calcio. Esto conlleva la liberación de insulina por exocitosis.

Glimepirida se une con una velocidad de intercambio elevada a la proteína de la membrana de la célula beta que está asociada con el canal de potasio sensible a ATP, pero que difiere del sitio de unión habitual para las sulfonilureas.

Los efectos extrapancreáticos incluyen una mejora de la sensibilidad a insulina en los tejidos periféricos y una reducción en la captación de insulina por el hígado.

Glimepirida aumenta muy rápidamente el número de moléculas transportadoras activas en las membranas plasmáticas de las células musculares y adiposas, resultando en una estimulación de la captación de glucosa.

Glimepirida aumenta la actividad de la glicosil-fosfatidilinositol-fosfolipasa C específica que puede estar asociada a lipogénesis y glucogénesis en células aisladas de tejido muscular y adiposo.

Glimepirida inhibe la producción de glucosa hepática al aumentar la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato, que a su vez inhibe la gluconeogénesis.

La dosis oral mínima efectiva es de aproximadamente 0,6 mg. El efecto de glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. Durante el tratamiento con glimepirida se mantiene la reducción en la secreción de insulina que ocurre como respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso.

No hubo diferencia significativa en el efecto del fármaco independientemente de que éste se tomara 30 minutos antes, o inmediatamente después de una comida. Con una dosis única diaria se consigue el control metabólico adecuado de los pacientes diabéticos durante 24 horas.

El metabolito hidroxilo de glimepirida causa una pequeña aunque significativa reducción de la glucosa sérica, si bien esta constituye sólo una parte menor del efecto total del medicamento.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### AVAGLIM

Dosis únicas orales de glimepirida en 14 individuos adultos sanos no mostraron efecto clínico significativo en el estado de equilibrio farmacocinético de rosiglitazona. No se observó reducción significativa de la AUC y  $C_{max}$  de glimepirida después de que individuos adultos sanos recibieran dosis repetidas de rosiglitazona durante ocho días.

En un estudio de bioequivalencia en ayunas, la AUC y la  $C_{max}$  de rosiglitazona y la AUC de glimepirida fueron bioequivalentes al comparar la administración de una dosis única de un comprimido de combinación 4 mg/4 mg con la administración concomitante de 4 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida.

Con la administración de alimento, la tasa y grado de absorción de la combinación rosiglitazona-glimepirida 4 mg/4 mg fue equivalente a la administración concomitante de 4 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida. Cuando se administra la combinación de 4 mg/4 mg con alimentos, se produce un aumento en la exposición a glimepirida comparado con lo observado en la administración en ayunas. Los valores de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  y  $C_{max}$  para glimepirida aumentaron de media un 30%, 19% y 55%, respectivamente. Los valores de  $C_{max}$  para rosiglitazona disminuyeron aproximadamente un 32% con alimentos.

Los valores de AUC y  $C_{max}$  para glimepirida aumentaron de manera proporcional a la dosis después de la administración de rosiglitazona-glimepirida 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg y 4 mg/4 mg.

A continuación se recogen las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de AVAGLIM.

### Rosiglitazona

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 o de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente 1 h después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

Cuando se administra rosiglitazona con los alimentos, no se altera la exposición global (AUC), pero disminuye ligeramente la  $C_{max}$  (aproximadamente 20-28%) y se retrasa el  $t_{max}$  (aproximadamente 1,75 h) en relación con la administración en ayunas. Estos ligeros cambios no tienen ninguna relevancia clínica y, por tanto, no es necesario administrar rosiglitazona en un momento concreto en relación con las comidas. El incremento del pH gástrico no influye en la absorción de rosiglitazona.

### Distribución

El volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 l en voluntarios sanos. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

### Metabolismo

Rosiglitazona se metaboliza de manera amplia; el compuesto precursor se elimina después de su transformación. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación y la hidroxilación, seguidas de la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. La contribución del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) a la actividad antidiabética global de rosiglitazona no ha sido completamente dilucidada en el hombre y no se puede descartar que el metabolito pueda contribuir a la actividad. Sin embargo, esto no implica ningún problema de seguridad para los pacientes diabéticos en general ni en situaciones especiales ya que rosiglitazona está contraindicada en insuficiencia hepática y los ensayos clínicos de fase III incluyeron un número considerable de ancianos y pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza fundamentalmente por el CYP2C8 con una contribución menor de el CYP2C9.

Rosiglitazona no inhibe de forma significativa las isoformas CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ó 4A del citocromo P450 en condiciones *in vitro*; por eso, es poco probable que ocurran interacciones significativas a nivel metabólico con los compuestos metabolizados por estas enzimas. Rosiglitazona mostró una inhibición *in vitro* moderada del CYP2C8 ( $CI_{50}$  18  $\mu$ M) y baja del CYP2C9 ( $CI_{50}$  50  $\mu$ M) (ver sección 4.5). En un estudio de interacciones *in vivo* con warfarina se observó que rosiglitazona no interacciona con sustratos del CYP2C9 *in vivo*.

### Eliminación

El aclaramiento plasmático total de rosiglitazona es aproximadamente 3 l/h y la semivida de eliminación terminal de rosiglitazona es aproximadamente 3 a 4 h. No existe evidencia de acumulación inesperada de rosiglitazona, después de administrarse una o dos veces al día. La vía principal de eliminación es la urinaria: aproximadamente dos tercios de la dosis se eliminan por esta vía, mientras que la eliminación fecal representa un 25%. No se excreta el fármaco inalterado en orina o heces. La semivida de eliminación terminal del marcaje radiactivo fue aproximadamente de 130 h indicando que la eliminación de metabolitos es muy lenta. Se espera una acumulación de metabolitos en plasma después de dosis repetidas, especialmente del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) para el que se prevé una acumulación 8 veces superior.

## *Glimepirida*

### Absorción

Después de la administración oral, glimepirida se absorbe completamente (100%) en el tracto gastrointestinal. Los estudios realizados en sujetos sanos con dosis únicas orales y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con dosis múltiples orales, han mostrado absorción significativa de glimepirida en 1 h después de su administración y  $C_{max}$  en aproximadamente 2,5 h. Existe una relación lineal entre dosis y ambas  $C_{max}$  y AUC.

### Distribución

El volumen de distribución de glicempirida fue de 8,8 l (113 ml/kg) y el aclaramiento total fue de 47,8 mg ml/min tras la administración intravenosa en sujetos sanos. La unión a proteínas fue superior al 99,5%.

### Metabolismo

Glicempirida se metaboliza completamente por biotransformación oxidativa tras la administración por vía intravenosa u oral. Los metabolitos principales son el derivado ciclohexil hidroxil metilo (M1) y el derivado carboxilo (M2). CYP2C9 participa en la biotransformación de glicempirida a M1. M1 se metaboliza posteriormente a M2 por una o varias enzimas citosólicas. En un modelo animal, M1 pero no M2, tiene aproximadamente 1/3 de la actividad farmacológica en comparación con la molécula originaria. No está clara la relevancia clínica del efecto que M1 tiene en la disminución de los niveles de glucosa.

### Eliminación

La vida media de eliminación de glicempirida es aproximadamente de 5 a 8 h. Cuando se administró por vía oral <sup>14</sup>C-glicempirida, en siete días se recuperó en orina aproximadamente el 60% de la radiactividad total de la cual M1 (principalmente) y M2 constituyeron del 80 al 90% de la radiactividad recuperada en orina. Aproximadamente el 40% de la radiactividad total se recuperó en heces y M1 y M2 (principalmente) constituyeron entorno al 70% de la radiactividad recuperada en heces. Ni en la orina ni en las heces se encontró restos del compuesto original. No se encontró excreción biliar de glicempirida o su metabolito M1 tras su administración intravenosa en pacientes.

#### *Poblaciones especiales:*

**Sexo:** al efectuar un análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se advirtieron diferencias considerables en la farmacocinética de la rosiglitazona o glicempirida entre ambos sexos.

**Pacientes de edad avanzada:** al efectuar el análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se apreció que la edad afectara significativamente a la farmacocinética de rosiglitazona o glicempirida.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de la  $C_{max}$  libre y AUC resultaron 2 y 3 veces mayores que en sujetos normales. Se observó una gran variabilidad inter-individuo, con una diferencia entre pacientes de 7 veces en el valor de AUC libre. No se han realizado estudios farmacocinéticos adecuados con glicempirida en pacientes con insuficiencia hepática funcional. Por ello, no debe usarse en AVAGLIM en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

**Insuficiencia renal:** no se observa ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de rosiglitazona entre enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal sometidos a diálisis crónica. No hay datos disponibles sobre el uso de glicempirida en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

En un ensayo de ajuste de dosis con glicempirida realizado en 16 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal en el que se utilizaron dosis de 1 a 8 mg diarios durante tres meses, se demostró que todos los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 22 ml/min tuvieron un control adecuado de sus niveles de glucosa únicamente con el régimen posológico de 1 mg diario (ver sección 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con AVAGLIM. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con rosiglitazona o glicempirida individualmente.

#### *Rosiglitazona*

Los efectos adversos observados en estudios con animales con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: aumento del volumen plasmático acompañado de un descenso en los parámetros de la serie roja y un aumento en el peso del corazón. También se observaron aumentos en el peso del hígado, en los niveles plasmáticos de ALT (sólo en el perro) y en el tejido adiposo. Se han observado efectos similares con otras tiazolidindionas.

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de rosiglitazona a ratas durante la fase intermedia o final de la gestación se asoció con muerte fetal y retraso del desarrollo del feto. Además, rosiglitazona inhibió la síntesis de progesterona y estradiol en el ovario y disminuyó los niveles plasmáticos de estas hormonas dando lugar a efectos sobre los ciclos estro/menstruales y la fertilidad (ver sección 4.4).

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con rosiglitazona a una dosis 200 veces superior a la dosis farmacológicamente activa, incrementó el número de tumores en el colon. La relevancia de este hallazgo es desconocida. Sin embargo, rosiglitazona promovió la diferenciación y reversión *in vitro* de los cambios mutagénicos en células humanas de cáncer de colon. Además, rosiglitazona no resultó ser genotóxica en una batería de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* y no hubo evidencia de tumores de colon en estudios con rosiglitazona, en dos especies de roedores, realizados durante toda la vida del animal.

### *Glimepirida*

Los efectos preclínicos se observaron sólo a concentraciones consideradas muy por encima de la exposición máxima en humanos lo que supone poca relevancia clínica o fueron causados por el efecto farmacodinámico (hipoglucemia) del principio activo. Estos se basan en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y fertilidad. Estudios sobre el desarrollo embrio fetal y desarrollo pre- y postnatal mostraron malformaciones oculares, anomalías esqueléticas, abortos y un aumento en la tasa de muerte fetal.

Los resultados de los estudios sobre toxicología reproductiva pueden estar asociados a la acción farmacodinámica de la glimepirida. Glimepirida se excreta en la leche de ratas lactantes. Dosis elevadas administradas a las ratas madre provocaron hipoglucemia en las ratas jóvenes en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

4/4

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Hipromelosa (E464)

Celulosa microcristalina (E460)

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio.

#### Película de la cubierta:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters opacos (PVC/PVdC/aluminio). Envases de 14, 28, 56, 84 ó 112 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

27 junio 2006

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 8 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida.

### Excipientes

Contiene lactosa (aproximadamente 235 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color rojo, biconvexo, de forma triangular redondeada, que lleva la inscripción “gsk” en una cara y “8/4” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AVAGLIM está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de sulfonilurea administrada en monoterapia, y para los que el tratamiento con metformina es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con AVAGLIM debe individualizarse. Antes de iniciar el tratamiento con AVAGLIM se debe realizar una evaluación clínica adecuada para evaluar el riesgo de que el paciente desarrolle hipoglucemia (ver sección 4.4).

AVAGLIM debe tomarse una vez al día, poco antes o durante una comida (normalmente la primera comida importante del día). Si se olvida una dosis, la siguiente dosis no se debe incrementar.

*Para pacientes insuficientemente controlados con glimepirida en monoterapia (normalmente con 4 mg).* Debe considerarse la administración concomitante antes de que el paciente cambie el tratamiento a AVAGLIM. Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con glimepirida en monoterapia a AVAGLIM. La posología inicial es de 4 mg/día de rosiglitazona más 4 mg/día de glimepirida (dada como un comprimido de AVAGLIM 4 mg/4 mg).

*Pacientes que no alcanzan el control glucémico suficiente con al menos la mitad de la dosis máxima de otra sulfonilurea en monoterapia (excepto clorpropamida, ver sección 4.4).* Debe administrarse concomitantemente rosiglitazona 4 mg junto con la dosis de sulfonilurea que ya se esté tomando. Una vez que el control glucémico sea estable a estas dosis, se podrá introducir AVAGLIM a una posología de inicio de 4 mg rosiglitazona/ 4 mg glimepirida, una vez al día.

AVAGLIM se puede utilizar para sustituir el uso concomitante de una sulfonilurea y rosiglitazona en doble terapia oral establecida siempre y cuando el paciente haya alcanzado al menos la mitad de la dosis máxima de la sulfonilurea.

La dosis de rosiglitazona puede incrementarse después de 8 semanas si fuera necesario. La dosis máxima diaria recomendada es de 8 mg rosiglitazona/4 mg glimepirida (dada como un comprimido de AVAGLIM 8 mg/4 mg, una vez al día). Un incremento en la posología de rosiglitazona de hasta 8 mg/día debe realizarse cautelosamente, después de efectuar la evaluación clínica adecuada para valorar el riesgo de que el paciente desarrolle reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si aparecen síntomas de hipoglucemia, el paciente debe volver a la terapia concomitante y ajustar la dosis de glimepirida de manera adecuada.

#### Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución potencial de la función renal, el inicio y mantenimiento del tratamiento con AVAGLIM en pacientes de edad avanzada debe estar bajo supervisión médica estrecha debido a un aumento en la predisposición a hipoglucemia (ver sección 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min):

- Los pacientes que cambien el tratamiento de una sulfonilurea distinta de glimepirida por AVAGLIM pueden tener un riesgo mayor de hipoglucemia (ver sección 4.4). Se recomienda un seguimiento adecuado.

AVAGLIM está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, ver sección 4.3).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

AVAGLIM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

#### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de AVAGLIM en niños y adolescentes menores de 18 años al no disponer de datos sobre su seguridad y eficacia.

### **4.3 Contraindicaciones**

La utilización de AVAGLIM está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad a rosiglitazona, glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (clases I a IV NYHA)
- un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) (ver sección 4.4)
- insuficiencia hepática
- insuficiencia renal grave, por ejemplo, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (incluyendo diálisis)
- diabetes insulín dependiente
- cetoacidosis diabética o coma diabético.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

AVAGLIM no está indicado para su utilización en combinación con metformina por lo que no debe utilizarse en triple terapia oral de diabetes.

A continuación se presenta la información disponible para AVAGLIM o las dos sustancias activas individuales (rosiglitazona y glimepirida).

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciban AVAGLIM pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente (ver sección 4.8). Se aconseja que los pacientes en tratamiento concomitante con rosiglitazona y clorpropamida no cambien a AVAGLIM debido a que clorpropamida tiene una semivida elevada que puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Si existen factores de riesgo asociados a hipoglucemia

(incluyendo insuficiencia renal, poco peso corporal, malnutrición, co-administración con determinados medicamentos (ver sección 4.5) o si cambia el tipo de vida del paciente) puede ser necesario volver a la terapia concomitante y ajustar la dosis de glimepirida disminuyendo su dosis. Debe considerarse el cambio a un tratamiento con insulina en situaciones de estrés (por ejemplo, trauma, cirugía, infecciones).

#### Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca

Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Debe evaluarse individualmente la posible contribución de la retención de líquidos al aumento de peso, ya que el aumento de peso rápido y excesivo se ha notificado muy raramente como un signo de retención de líquidos. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardiaca en todos los pacientes, especialmente en aquéllos que reciben terapia en combinación con insulina, aquéllos con riesgo de insuficiencia cardiaca y aquéllos con reserva cardiaca reducida. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardiaca.

También se ha notificado más frecuentemente insuficiencia cardiaca en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca; además, se han notificado más frecuentemente edema e insuficiencia cardiaca en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se deben tomar precauciones en pacientes de más de 75 años debido a la experiencia limitada en este grupo de pacientes. Dado que los AINEs y la rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.

#### Combinación con insulina

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con insulina. La insulina y la rosiglitazona están ambas asociadas con la retención de líquidos, por lo que su administración conjunta puede aumentar el riesgo de edema y podría aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica. Sólo en circunstancias excepcionales y bajo un control estricto se puede tratar con insulina a pacientes que ya estén tomando rosiglitazona.

#### Isquemia miocárdica

Un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, indicó que el tratamiento con rosiglitazona podría estar asociado a un aumento del riesgo de eventos de isquemia miocárdica. Sin embargo, en su totalidad, los datos disponibles sobre el riesgo de isquemia miocárdica no son concluyentes (ver sección 4.8). Existen datos limitados de ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica. Por ello, como medida de precaución, no se recomienda el uso de rosiglitazona en estos pacientes, particularmente en aquellos con síntomas de isquemia miocárdica.

#### Síndrome Coronario Agudo (SCA)

Los pacientes con SCA no han sido estudiados en ensayos clínicos controlados con rosiglitazona. Por consiguiente, dada la posibilidad de que dichos pacientes desarrollen insuficiencia cardiaca, no debe iniciarse el tratamiento con rosiglitazona en pacientes que tengan un evento coronario agudo, y si el tratamiento estuviera previamente instaurado, debe interrumpirse durante la fase aguda del evento coronario (ver sección 4.3).

#### Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular durante el uso postcomercialización de rosiglitazona (ver sección 4.8). La experiencia en el tratamiento con rosiglitazona en pacientes con enzimas hepáticas elevadas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) es limitada. Por tanto, se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con AVAGLIM y posteriormente, de vez en cuando, de acuerdo con el juicio clínico. No debe iniciarse el tratamiento con AVAGLIM en pacientes con niveles basales elevados de enzimas hepáticas ( $ALT > 2,5$  veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el límite superior

de la normalidad durante el tratamiento con AVAGLIM, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con AVAGLIM se debe basar en el juicio clínico hasta que se disponga de los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, se debe interrumpir el tratamiento.

#### Trastornos oculares

Durante la fase post-comercialización se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidindionas, incluyendo rosiglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron además edema periférico. No se ha establecido si existe una relación directa entre la administración de rosiglitazona y la aparición de edema macular, pero los médicos deben considerar el diagnóstico de edema macular en el caso de pacientes que notifiquen alteraciones en la agudeza visual, y en dichos casos se debe considerar la revisión apropiada por el oftalmólogo.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min) pueden tener un riesgo mayor de hipoglucemia (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4). Se aconseja una monitorización adecuada.

#### Mujeres anovulatorias premenopáusicas

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos se observó un desequilibrio hormonal (ver sección 5.3), no se han detectado efectos adversos significativos asociados con trastornos menstruales. Como consecuencia de la potenciación de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Las pacientes deben ser conscientes del riesgo de embarazo (ver sección 4.6).

#### Aumento de peso

En ensayos clínicos con rosiglitazona hubo evidencia de aumento de peso dosis-dependiente, que fue mayor cuando se utilizó en combinación con insulina. Por tanto, el peso debe monitorizarse rigurosamente, dado que su aumento puede ser el resultado de la retención de líquidos, que podría estar asociada a insuficiencia cardíaca.

#### Monitorización hematológica

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina dosis-dependiente. En pacientes con niveles de hemoglobina bajos antes de comenzar el tratamiento, existe un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el tratamiento con AVAGLIM.

Es necesaria la monitorización hematológica periódica (especialmente leucocitos y plaquetas) durante el tratamiento con AVAGLIM.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de la enzima G6PD puede producir anemia hemolítica. Puesto que glimepirida pertenece a la familia química de las sulfonilureas, se debe actuar con precaución en pacientes con deficiencia de la enzima G6PD, debiendo considerar una alternativa terapéutica que no incluya sulfonilureas.

#### Trastornos óseos

Ensayos a largo plazo muestran un aumento de la incidencia de fracturas óseas en los pacientes, especialmente en las mujeres, tratados con rosiglitazona (ver sección 4.8). La mayoría de las fracturas han ocurrido en las extremidades superiores y en las extremidades distales inferiores. En mujeres, este aumento de la incidencia se detectó después del primer año de tratamiento y persistió durante tratamientos a largo plazo. Se debe tener en cuenta el riesgo de fractura en el cuidado de los pacientes tratados con rosiglitazona, especialmente en pacientes mujeres.

#### Administración conjunta con otros medicamentos

Rosiglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C8 (ej. gemfibrozilo) o inductores de esta enzima (ej. rifampicina). Glimpirida debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del CYP2C9 (ej. fluconazol) o inductores de esta enzima (ver sección 4.5). El control de la glucemia debe ser monitorizado estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de AVAGLIM de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes.

#### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de AVAGLIM contienen lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con AVAGLIM. Sin embargo, el uso concomitante de los principios activos en pacientes incluidos en estudios clínicos y en el empleo clínico generalizado, no ha dado lugar a ninguna interacción inesperada. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos por separado (rosiglitazona y glimepirida).

#### *Rosiglitazona*

Los estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, mientras que el CYP2C9 representa una vía minoritaria.

No se prevén interacciones clínicamente significativas con inhibidores o sustratos del CYP2C9.

La administración conjunta de rosiglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) tuvo como resultado un incremento de dos veces las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización la glucemia (ver sección 4.4).

La administración conjunta de rosiglitazona y rifampicina (un inductor del CYP2C8) tuvo como resultado una reducción del 66% en las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona. No puede ser descartado que otros inductores (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) también pueden afectar a la exposición a la rosiglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de rosiglitazona. Se debe considerar la rigurosa monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

La administración concomitante de rosiglitazona con los antidiabéticos orales como metformina, glimepirida, glibenclamida y acarbosa no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina (sustrato del CYP2C9), ni con los sustratos del CYP3A4 nifedipino, etinilestradiol o noretindrona, después de la administración conjunta con rosiglitazona.

#### *Glimpirida*

La acción hipoglucemiante de la glimepirida puede verse incrementada o reducida de manera no deseada si se toma de manera simultánea con determinados medicamentos. Por este motivo cualquier otro medicamento sólo debe tomarse con el conocimiento o bajo prescripción del médico.

Glimpirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo está influido por la administración concomitante de inductores del CYP2C9 (ej rifampicina) o inhibidores de esta enzima (ej fluconazol).

Los resultados publicados de un estudio de interacción *in vivo* demuestran que la AUC de glimepirida se incrementa aproximadamente 2 veces por fluconazol, uno de los inhibidores más potentes del CYP2C9.

Se han comunicado las siguientes interacciones de acuerdo con la experiencia acumulada con glimepirida y otras sulfonilureas.

Potenciación del efecto de disminución de glucosa en sangre y, por tanto, en algunas circunstancias puede ocurrir hipoglucemia cuando se toma alguno de los siguientes medicamentos, como por ejemplo:

fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona, insulina y productos antidiabéticos orales, metformina, salicilatos y p-amino ácido salicílico, esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, anticoagulantes cumarínicos, fenfluramina, fibratos, inhibidores de la ECA, fluoxetina, alopurinol, simpaticolíticos, ciclo-, tro- e ifosfamidas,

sulfinpirazona, algunas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, inhibidores de la MAO, antibióticos derivados de quinolonas, probenecid, miconazol, pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas), tritocualina, fluconazol.

Atenuar el efecto de la disminución de glucosa en sangre y, por tanto, puede ocurrir un aumento de los niveles de glucosa en sangre cuando se toma alguno de los siguientes medicamentos, como por ejemplo:

estrógenos y progestágenos, saluréticos, diuréticos tiazídicos, agentes estimuladores del tiroides, glucocorticoides, derivados de la fenotiazina, clorpromazina, adrenalina y simpaticomiméticos, ácido nicotínico (dosis elevadas) y derivados del ácido nicotínico, laxantes (uso prolongado), fenitoina, diazóxido, glucagon, barbitúricos y rifampicina, acetazolamida.

Los antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden producir tanto potenciación como atenuación del efecto de disminución de glucosa en sangre.

Los signos de contrarregulación adrenérgica que aparecen en la hipoglucemia pueden verse reducidos o estar ausentes bajo la influencia de simpaticolíticos tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina.

El consumo de alcohol puede potenciar o atenuar la acción hipoglucemiante de la glimepirida de una manera impredecible.

La glimepirida puede bien potenciar o atenuar los efectos de los derivados de cumarina.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos preclínicos o clínicos sobre embarazos de riesgo o lactancia para AVAGLIM.

Se ha notificado que rosiglitazona atraviesa la placenta humana y que se detecta en tejidos fetales. No existen datos suficientes sobre la utilización de cualquiera de los principios activos (rosiglitazona y glimepirida) en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Por lo tanto no se debe utilizar AVAGLIM durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina. Si una paciente desea quedarse embarazada o se confirma el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con AVAGLIM.

Se han detectado rosiglitazona y glimepirida en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al medicamento. Por tanto, no se debe utilizar AVAGLIM en periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener presente el efecto hipoglucemiante potencial cuando se considere la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran habilidades motoras, cognitivas o de juicio (ej. conducir).

#### **4.8 Reacciones adversas**

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada uno de los componentes individuales de AVAGLIM. Una reacción adversa se corresponde únicamente con la combinación a dosis fija si no se ha descrito para alguno de los componentes de AVAGLIM o si ocurrió a una frecuencia mayor que la citada para alguno de los componentes.

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

Los datos de estudios doble ciego confirman que el perfil de seguridad de rosiglitazona y glimepirida en uso concomitante es equivalente a la suma de los perfiles de reacciones adversas de los dos medicamentos. Los pocos datos disponibles con AVAGLIM coinciden con este perfil combinado de reacciones adversas.

##### ***Rosiglitazona***

###### Datos de ensayos clínicos

A continuación se presentan las reacciones adversas para cada tratamiento clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. En el caso de reacciones adversas dosis-dependientes, la frecuencia se refiere a la dosis mayor de rosiglitazona. Las categorías de frecuencia no consideran otros factores como la variación de la duración del ensayo, patologías pre-existentes y características basales del paciente. Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas de acuerdo con la experiencia de los ensayos clínicos pueden no corresponderse con la frecuencia de las reacciones adversas que ocurren durante la práctica clínica normal. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas durante la revisión de los ensayos clínicos en los que han participado más de 5.000 pacientes tratados con rosiglitazona. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan por frecuencia decreciente para el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos de ensayos clínicos**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa según el tratamiento	
	Rosiglitazona en monoterapia	Rosiglitazona con sulfonilurea
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
anemia	Frecuentes	Frecuentes
leucopenia		Frecuentes
trombocitopenia		Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frecuentes	Frecuentes
hipertrigliceridemia	Frecuentes	Frecuentes
hiperlipidemia	Frecuentes	Frecuentes
aumento de peso	Frecuentes	Frecuentes
aumento de apetito	Frecuentes	Poco frecuentes
hipoglucemia		Muy frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
mareos*		Frecuentes
<b>Trastornos cardiacos</b>		
insuficiencia cardiaca <sup>2</sup>		Frecuentes
isquemia cardiaca <sup>3*</sup>	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
fracturas óseas <sup>4</sup>	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
edema	Frecuentes	Muy frecuentes

\* Para estos acontecimientos, la categoría de la frecuencia de la incidencia basal en el grupo placebo en los ensayos clínicos es “frecuentes”.

<sup>1</sup> Se notificó hipercolesterolemia en hasta un 5,3% de pacientes tratados con rosiglitazona (monoterapia, doble o triple terapia oral). El aumento de los niveles de colesterol total se asoció a un incremento tanto del LDL-colesterol (LDLc) como del HDL-colesterol (HDLc), si bien el cociente de colesterol total:HDLc no se modificó o mejoró en los ensayos de larga duración. En conjunto, estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

<sup>2</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se añadió rosiglitazona a un régimen de tratamiento con sulfonilurea (tanto en doble como en triple terapia oral), siendo este incremento mayor con 8 mg de rosiglitazona que con 4 mg de rosiglitazona (dosis diaria total). La incidencia de insuficiencia cardiaca en la triple terapia oral fue de un 1,4% en el ensayo doble ciego principal, comparado con un 0,4% para la doble terapia metformina más sulfonilurea. La incidencia de insuficiencia cardiaca en la combinación con insulina (rosiglitazona añadida a la terapia establecida con insulina) fue de un 2,4%, comparado con el 1,1% con insulina sola. Un ensayo de un año de duración controlado con placebo, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clases I-II de la NYHA, demostró un empeoramiento o posible empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en un 6,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con un 3,5% de los pacientes del grupo placebo.

<sup>3</sup> En un análisis retrospectivo de datos agrupados de 42 ensayos clínicos de corta duración, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca fue superior en los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,00 %), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (1,53%) [hazard ratio (HR) 1,30 (intervalo de confianza (IC) 95% 1,004-1,69)]. El riesgo fue mayor cuando se añadió rosiglitazona a tratamientos insulínicos ya instaurados, así como en pacientes que recibían nitratos para una cardiopatía isquémica conocida. En una actualización de este análisis retrospectivo que incluyó 10 estudios más que cumplían los criterios de inclusión, pero que no estaban disponibles en el momento del análisis original, la incidencia global de los eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca no fue estadísticamente diferente para los regímenes de tratamiento que incluían rosiglitazona (2,21%), frente a los que incluían los grupos combinados de comparador activo y placebo (2,08%) [HR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. En un estudio prospectivo de eventos cardiovasculares (seguimiento medio de 5,5 años) la variable primaria de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue similar en el grupo de rosiglitazona y en el grupo de los comparadores activos [HR 0,99 (IC 95% 0,85-1,16)]. Otros dos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados (9.620 pacientes, duración de cada estudio > 3 años), en los que se comparó rosiglitazona frente a otros medicamentos antidiabéticos orales autorizados o placebo, no han confirmado ni excluido el potencial riesgo de isquemia cardíaca. En su conjunto, los datos disponibles relativos al riesgo de isquemia cardíaca no son concluyentes.

<sup>4</sup> Estudios a largo plazo muestran un aumento en la incidencia de fractura ósea en pacientes, especialmente mujeres, en tratamiento con rosiglitazona. En un estudio en monoterapia, la incidencia en mujeres tratadas con rosiglitazona fue un 9,3% (2,7 pacientes por cada 100 pacientes-año) frente a un 5,1% (1,5 pacientes por cada 100 pacientes-año) con metformina o un 3,5% (1,3 pacientes por cada 100 pacientes-año) con glibenclamida. En otro estudio a largo plazo, hubo un aumento de la incidencia de fractura ósea en los pacientes del grupo de combinación con rosiglitazona respecto al comparador activo [8,3% vs 5,3%, razón de riesgos 1,57 (IC 95% 1,26-1,97)]. El riesgo de fractura pareció ser mayor en mujeres en relación al control [11,5% vs 6,3%, razón de riesgos 1,82 (95% IC 1,37-2,41)], que en varones en relación al control [5,3% vs 4,3%, razón de riesgos 1,23 (95% IC 0,85-1,77)]. Se necesitan más datos para determinar si existe un aumento de riesgo de fractura en varones tras un periodo largo de seguimiento. La mayoría de las fracturas ocurrieron en las extremidades superiores y las extremidades distales inferiores (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos doble ciego con rosiglitazona, la incidencia de elevación de ALT por encima de tres veces el límite superior de la normalidad fue igual a la registrada con placebo (0,2%) y menor que con comparadores activos (0,5% metformina/sulfonilureas). La incidencia de todos los acontecimientos adversos hepatobiliares fue < 1,5% en cualquier grupo tratado y similar a la registrada con placebo.

#### Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, la tabla 2 recoge las reacciones adversas que se han identificado después de la autorización de rosiglitazona. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000 incluyendo notificaciones aisladas).

**Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los datos post-comercialización para rosiglitazona**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
incremento de peso rápido y excesivo	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)</b>	
reacción anafiláctica	Muy raras
<b>Trastornos oculares</b>	

edema macular	Raras
<b>Trastornos cardiacos</b>	
insuficiencia cardiaca congestiva/edema pulmonar	Raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
disfunción hepatocelular, evidenciada principalmente por la elevación de las enzimas hepáticas <sup>5</sup>	Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver Trastornos del sistema inmunológico)</b>	
angioedema	Muy raras
reacciones de la piel (por ejemplo urticaria, prurito y exantema)	Muy raras

<sup>5</sup> Se han notificado casos raros de elevación de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Se han notificado casos muy raros con un desenlace fatal.

### ***Glimepirida***

#### Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización

La tabla 3 recoge las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia basadas en la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ , incluyendo notificaciones aisladas).

**Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas para glibeprida en los datos de los ensayos clínicos y en los datos post-comercialización**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
agranulocitosis	Raras
granulocitopenia	Raras
pancitopenia	Raras
anemia hemolítica	Raras
trombocitopenia	Raras
leucopenia	Raras
eritrocitopenia	Raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>6</sup></b>	
vasculitis alérgica	Muy raras
reacciones de hipersensibilidad <sup>7</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia <sup>8</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
vómitos	Muy raras
diarreas	Muy raras
náuseas	Muy raras
distensión abdominal	Muy raras
dolor abdominal	Muy raras
malestar abdominal	Muy raras
<b>Trastornos hepatobiliares<sup>9</sup></b>	
hepatitis <sup>10</sup>	Muy raras
insuficiencia hepática (por ejemplo con colestasis e ictericia)	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo<sup>11</sup></b>	
hipersensibilidad de la piel a la luz	Muy raras
<b>Exploraciones complementarias</b>	
descenso del sodio en suero	Muy raras

<sup>6</sup> Pueden ocurrir reacciones alérgicas cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

<sup>7</sup> Las reacciones de hipersensibilidad leves pueden evolucionar a reacciones serias con disnea, descenso brusco de la tensión arterial y algunas veces shock.

<sup>8</sup> De acuerdo con lo que se conoce sobre otras sulfonilureas la hipoglucemia puede ser duradera. Raramente pueden ocurrir reacciones hipoglucémicas de manera inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir.

<sup>9</sup> Puede aparecer una elevación de las enzimas hepáticas.

<sup>10</sup> La Hepatitis puede llevar a fallo hepático.

<sup>11</sup> Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de la piel tales como prurito, exantema y urticaria.

Pueden ocurrir trastornos visuales transitorios, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en los niveles de glucosa en sangre.

## 4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVAGLIM

Los datos sobre la sobredosis en humanos son limitados. Durante los ensayos clínicos con voluntarios se administró rosiglitazona a dosis orales únicas de hasta 20 mg, que se toleraron bien.

La sobredosis con sulfonilureas, incluyendo glibeipirida puede ocasionar hipoglucemia potencialmente mortal con una duración de 12 a 72 horas, la cual puede repetirse después de una recuperación aparente. Los síntomas pueden retrasarse hasta 24 horas después de la toma. Se debe considerar la hospitalización cuando se estime oportuno.

En caso de sobredosis se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, de acuerdo con el estado clínico del enfermo. Tanto rosiglitazona como glibeipirida se unen en una elevada proporción a proteínas y no se espera que puedan eliminarse por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD04

AVAGLIM combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidindionas y glibeipirida, perteneciente a la clase de las sulfonilureas.

Las tiazolidindionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las sulfonilureas actúan principalmente estimulando la liberación de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas operativas. En un estudio en el que se comparó AVAGLIM frente a la monoterapia con rosiglitazona o glibeipirida, la combinación a dosis fijas demostró un beneficio mayor en el control de la glucemia frente a las monoterapias. No se observaron aspectos nuevos de seguridad. En el desarrollo clínico soporte de esta combinación a dosis fijas sólo se comparó rosiglitazona y glibeipirida frente a la monoterapia con glibeipirida y no frente a la monoterapia con otras sulfonilureas.

#### *Rosiglitazona*

Rosiglitazona es un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), y es un antidiabético de la clase de las tiazolidindionas. Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado.

El efecto antidiabético de rosiglitazona se ha demostrado en diversos modelos animales de diabetes tipo 2. Además, rosiglitazona preserva la función de células  $\beta$ , como lo revela el aumento en la masa de los islotes pancreáticos y el contenido de insulina, y evita la hiperglucemia manifiesta en los modelos animales de diabetes tipo 2. Rosiglitazona no estimula la secreción pancreática de insulina ni induce hipoglucemia en las ratas o ratones. El principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) con gran afinidad por el PPAR $\gamma$  humano soluble mostró una potencia relativamente alta en un ensayo de tolerancia a la glucosa en modelos de ratón obeso. La relevancia clínica de esta observación no ha sido aclarada completamente.

En los ensayos clínicos, el efecto terapéutico hipoglucemiante es gradual al principio, alcanzando reducciones cercanas al máximo en la glucosa plasmática en ayunas tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento. La mejora en el control glucémico se asocia con reducciones en la glucosa en ayunas y post-prandial.

Rosiglitazona se asoció con aumento de peso. En estudios mecanísticos, se observó que el incremento de peso se debió principalmente a un aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral e intrahepática.

Consistente con el mecanismo de acción, rosiglitazona redujo la resistencia a la insulina y mejoró la función de las células  $\beta$  pancreáticas. La mejoría del control glucémico se asoció también con descensos significativos en los ácidos grasos libres. Como consecuencia de sus mecanismos de acción diferentes pero complementarios, el tratamiento combinado de rosiglitazona con una sulfonilurea o metformina dio lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

En estudios con una duración máxima de 3 años, rosiglitazona administrada una o dos veces al día en doble terapia oral con metformina produjo una mejoría mantenida del control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y HbA1c). Este efecto terapéutico hipoglucemante observado fue más pronunciado en pacientes obesos. No han finalizado los estudios con rosiglitazona sobre eventos clínicos, por lo tanto, no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados a la mejoría del control glucémico.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progresión Trial) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 4 a 6 años (duración media 4 años) en el que se comparó el tratamiento con rosiglitazona (4 a 8 mg/día) frente a metformina (500 mg a 2.000 mg/día) y glibenclamida (2,5 a 15 mg/día) en 4.351 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico ( $\leq 3$  años) sin tratamiento previo. El tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente el riesgo de fracaso de la monoterapia (glucosa plasmática en ayunas  $> 10,0$  mmol/l) un 63% comparado con glibenclamida [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,37, intervalo de confianza 0,30-0,45] y un 32% comparado con metformina [razón de riesgos (*hazard ratio*) 0,68, intervalo de confianza 0,55-0,85] durante el curso del estudio (hasta 72 meses de tratamiento). Esto se traduce en una incidencia acumulada de fracaso en el tratamiento del 10,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona, 14,8% de los tratados con metformina y 23,3% de los tratados con glibenclamida. En general, el 43%, 47% y 42% de los pacientes que recibieron rosiglitazona, glibenclamida y metformina, respectivamente, abandonó el estudio por causas distintas al fracaso de la monoterapia. No se conoce como afectan estos resultados al progreso de la enfermedad o a los resultados microvasculares o macrovasculares. Los acontecimientos adversos observados en este estudio concuerdan con los perfiles de acontecimientos adversos conocidos para cada uno de los tratamientos, incluyendo el aumento continuado de peso con rosiglitazona. Adicionalmente, se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona (ver secciones 4.4 y 4.8).

El estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) fue un ensayo clínico amplio (4.447 sujetos), abierto, prospectivo, controlado (media de seguimiento de 5,5 años), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 con un control inadecuado con metformina o sulfonilurea fueron aleatorizados para añadir rosiglitazona o metformina o sulfonilurea. La duración media de la diabetes en esos pacientes era aproximadamente de 7 años. La variable principal adjudicada fue la hospitalización por motivos cardiovasculares (que incluía hospitalización por insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Las dosis medias al final del tratamiento aleatorizado se muestran en la siguiente tabla:

<b>Tratamiento aleatorizado†</b>	<b>Dosis media (DM) al final del tratamiento aleatorizado</b>
Rosiglitazona (SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurea (tratamiento previo metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (tratamiento previo sulfonilurea)	1995,5 (682,6) mg

\*Dosis efectiva relativa similar (por ej. aproximadamente la mitad de la dosis máxima) para otras sulfonilureas (glibenclamida y glicazida).

†Pacientes que tomaron los tratamientos designados de forma aleatoria en combinación con el tratamiento previo correcto y con datos evaluables.

No hubo diferencias en el número de eventos de la variable principal adjudicada para rosiglitazona (321/2.220) vs el control activo (323/2.227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), alcanzando el criterio de no inferioridad predefinido de 1,20 (p de no inferioridad = 0,02). HR e IC para las variables secundarias fueron: muerte por cualquier causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Eventos Cardíacos Adversos Mayores – muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), muerte cardiovascular (HR 0,84, IC 0,59-1,18), infarto agudo de miocardio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e ictus (HR 0,72, IC 0,49-1,06). En un sub-estudio a los 18 meses del tratamiento con rosiglitazona en doble terapia con metformina o sulfonilurea, la reducción de HbA1c fue “no inferior” a la del tratamiento combinado de sulfonilurea y metformina. En el análisis final a los 5 años, se observó una reducción media ajustada al valor basal de HbA1c del 0,14% en pacientes tratados con metformina a los que se les añadió rosiglitazona durante el tratamiento aleatorizado a doble terapia combinada, vs un incremento del 0,17% en pacientes que tomaban metformina y se les añadió sulfonilurea ( $p < 0,0001$  para diferencia de tratamientos). Se observó una reducción media ajustada de HbA1c del 0,24% en pacientes tratados con sulfonilurea a los que se les añadió rosiglitazona, vs una reducción de HbA1c del 0,10% para pacientes que tomaban sulfonilurea y se les añadió metformina ( $p = 0,0083$  para la diferencia entre tratamientos). Hubo un incremento significativo de insuficiencia cardíaca (mortal y no mortal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) y fracturas óseas (razón de riesgos 1,57, IC 1,26-1,97) en tratamientos que contenían rosiglitazona comparados con el control activo (ver secciones 4.4 y 4.8). Se retiraron un total de 564 pacientes por causas cardiovasculares que representaban el 12,3% de los pacientes tratados con rosiglitazona y el 13% de los pacientes control; lo cual supone el 7,2% de pacientes-año perdidos para seguimiento de eventos cardiovasculares y el 2,0% de pacientes-año perdidos para seguimiento de mortalidad por cualquier causa.

### *Glimepirida*

Glimepirida es un principio activo con actividad hipoglucemiante por vía oral que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. Glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas. Como ocurre con otras sulfonilureas, este efecto es consecuencia de una mejora en la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, glimepirida parece tener otros efectos extrapancreáticos acusados, también propuestos para otras sulfonilureas.

Las sulfonilureas regulan la secreción de insulina cerrando los canales de potasio dependientes de ATP que se encuentran en la membrana de la célula beta. El cierre de los canales de potasio conlleva la despolarización de la célula beta que a su vez ocasiona que los canales de calcio se abran y permitan la entrada en la célula de calcio. Esto conlleva la liberación de insulina por exocitosis.

Glimepirida se une con una velocidad de intercambio elevada a la proteína de la membrana de la célula beta que está asociada con el canal de potasio sensible a ATP, pero que difiere del sitio de unión habitual para las sulfonilureas.

Los efectos extrapancreáticos incluyen una mejora de la sensibilidad a insulina en los tejidos periféricos y una reducción en la captación de insulina por el hígado.

Glimepirida aumenta muy rápidamente el número de moléculas transportadoras activas en las membranas plasmáticas de las células musculares y adiposas, resultando en una estimulación de la captación de glucosa.

Glimepirida aumenta la actividad de la glicosil-fosfatidilinositol-fosfolipasa C específica que puede estar asociada a lipogénesis y glucogénesis en células aisladas de tejido muscular y adiposo.

Glimepirida inhibe la producción de glucosa hepática al aumentar la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato, que a su vez inhibe la gluconeogénesis.

La dosis oral mínima efectiva es de aproximadamente 0,6 mg. El efecto de glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. Durante el tratamiento con glimepirida se mantiene la reducción en la secreción de insulina que ocurre como respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso.

No hubo diferencia significativa en el efecto del fármaco independientemente de que éste se tomara 30 minutos antes, o inmediatamente después de una comida. Con una dosis única diaria se consigue el control metabólico adecuado de los pacientes diabéticos durante 24 horas.

El metabolito hidroxilo de glimepirida causa una pequeña aunque significativa reducción de la glucosa sérica, si bien esta constituye sólo una parte menor del efecto total del medicamento.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### AVAGLIM

Dosis únicas orales de glimepirida en 14 individuos adultos sanos no mostraron efecto clínico significativo en el estado de equilibrio farmacocinético de rosiglitazona. No se observó reducción significativa de la AUC y  $C_{max}$  de glimepirida después de que individuos adultos sanos recibieran dosis repetidas de rosiglitazona durante ocho días.

En un estudio de bioequivalencia en ayunas, la AUC y la  $C_{max}$  de rosiglitazona y la AUC de glimepirida fueron bioequivalentes al comparar la administración de una dosis única de un comprimido de combinación 4 mg/4 mg con la administración concomitante de 4 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida.

Con la administración de alimento, la tasa y grado de absorción de la combinación rosiglitazona-glimepirida 4 mg/4 mg fue equivalente a la administración concomitante de 4 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida. Cuando se administra la combinación de 4 mg/4 mg con alimentos, se produce un aumento en la exposición a glimepirida comparado con lo observado en la administración en ayunas. Los valores de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  y  $C_{max}$  para glimepirida aumentaron de media un 30%, 19% y 55%, respectivamente. Los valores de  $C_{max}$  para rosiglitazona disminuyeron aproximadamente un 32% con alimentos.

Los valores de AUC y  $C_{max}$  para glimepirida aumentaron de manera proporcional a la dosis después de la administración de rosiglitazona-glimepirida 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg y 4 mg/4 mg.

A continuación se recogen las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de AVAGLIM.

#### *Rosiglitazona*

##### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral de 4 o de 8 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas de rosiglitazona se alcanzan aproximadamente 1 h después de la ingesta. Las concentraciones plasmáticas son prácticamente proporcionales a la dosis en el intervalo terapéutico.

Cuando se administra rosiglitazona con los alimentos, no se altera la exposición global (AUC), pero disminuye ligeramente la  $C_{max}$  (aproximadamente 20-28%) y se retrasa el  $t_{max}$  (aproximadamente 1,75 h) en relación con la administración en ayunas. Estos ligeros cambios no tienen ninguna relevancia clínica y, por tanto, no es necesario administrar rosiglitazona en un momento concreto en relación con las comidas. El incremento del pH gástrico no influye en la absorción de rosiglitazona.

##### Distribución

El volumen de distribución de rosiglitazona se aproxima a los 14 l en voluntarios sanos. La unión de rosiglitazona a las proteínas plasmáticas es alta (aprox. 99,8%) sin que se observe una influencia de la concentración o la edad. La unión a proteínas del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) es muy alta (> 99,99%).

##### Metabolismo

Rosiglitazona se metaboliza de manera amplia; el compuesto precursor se elimina después de su transformación. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación y la hidroxilación, seguidas de la conjugación con sulfato y ácido glucurónico. La contribución del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) a la actividad antidiabética global de rosiglitazona no ha sido completamente dilucidada en el hombre y no se puede descartar que el metabolito pueda contribuir a la actividad. Sin embargo, esto no implica ningún problema de seguridad para los pacientes diabéticos en general ni en

situaciones especiales ya que rosiglitazona está contraindicada en insuficiencia hepática y los ensayos clínicos de fase III incluyeron un número considerable de ancianos y pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Estudios *in vitro* demuestran que rosiglitazona se metaboliza fundamentalmente por el CYP2C8 con una contribución menor de el CYP2C9.

Rosiglitazona no inhibe de forma significativa las isoformas CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ó 4A del citocromo P450 en condiciones *in vitro*; por eso, es poco probable que ocurran interacciones significativas a nivel metabólico con los compuestos metabolizados por estas enzimas. Rosiglitazona mostró una inhibición *in vitro* moderada del CYP2C8 (CI<sub>50</sub> 18 µM) y baja del CYP2C9 (CI<sub>50</sub> 50 µM) (ver sección 4.5). En un estudio de interacciones *in vivo* con warfarina se observó que rosiglitazona no interacciona con sustratos del CYP2C9 *in vivo*.

#### Eliminación

El aclaramiento plasmático total de rosiglitazona es aproximadamente 3 l/h y la semivida de eliminación terminal de rosiglitazona es aproximadamente 3 a 4 h. No existe evidencia de acumulación inesperada de rosiglitazona, después de administrarse una o dos veces al día. La vía principal de eliminación es la urinaria: aproximadamente dos tercios de la dosis se eliminan por esta vía, mientras que la eliminación fecal representa un 25%. No se excreta el fármaco inalterado en orina o heces. La semivida de eliminación terminal del marcaje radiactivo fue aproximadamente de 130 h indicando que la eliminación de metabolitos es muy lenta. Se espera una acumulación de metabolitos en plasma después de dosis repetidas, especialmente del metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) para el que se prevé una acumulación 8 veces superior.

#### Glimepirida

##### Absorción

Después de la administración oral, glimepirida se absorbe completamente (100%) en el tracto gastrointestinal. Los estudios realizados en sujetos sanos con dosis únicas orales y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con dosis múltiples orales, han mostrado absorción significativa de glimepirida en 1 h después de su administración y C<sub>max</sub> en aproximadamente 2,5 h. Existe una relación lineal entre dosis y ambas C<sub>max</sub> y AUC.

##### Distribución

El volumen de distribución de glimepirida fue de 8,8 l (113 ml/kg) y el aclaramiento total fue de 47,8 ml/min tras la administración intravenosa en sujetos sanos. La unión a proteínas fue superior al 99,5%.

##### Metabolismo

Glimepirida se metaboliza completamente por biotransformación oxidativa tras la administración por vía intravenosa u oral. Los metabolitos principales son el derivado ciclohexil hidroxil metilo (M1) y el derivado carboxilo (M2). CYP2C9 participa en la biotransformación de glimepirida a M1. M1 se metaboliza posteriormente a M2 por una o varias enzimas citosólicas. En un modelo animal, M1 pero no M2, tiene aproximadamente 1/3 de la actividad farmacológica en comparación con la molécula originaria. No está clara la relevancia clínica del efecto que M1 tiene en la disminución de los niveles de glucosa.

##### Eliminación

La vida media de eliminación de glimepirida es aproximadamente de 5 a 8 h. Cuando se administra por vía oral <sup>14</sup>C-glimepirida, en siete días se recuperó en orina aproximadamente el 60% de la radiactividad total de la cual M1 (principalmente) y M2 constituyeron del 80 al 90% de la radiactividad recuperada en orina. Aproximadamente el 40% de la radiactividad total se recuperó en heces y M1 y M2 (principalmente) constituyeron entorno al 70% de la radiactividad recuperada en heces. Ni en la orina ni en las heces se encontraron restos del compuesto original. No se encontró excreción biliar de glimepirida o su metabolito M1 tras su administración intravenosa en pacientes.

*Poblaciones especiales:*

Sexo: al efectuar un análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se advirtieron diferencias considerables en la farmacocinética de la rosiglitazona o glimepirida entre ambos sexos.

Pacientes de edad avanzada: al efectuar el análisis farmacocinético poblacional a partir de datos agrupados no se apreció que la edad afectara significativamente a la farmacocinética de rosiglitazona o glimepirida.

Insuficiencia hepática: en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de la  $C_{max}$  libre y AUC resultaron 2 y 3 veces mayores que en sujetos normales. Se observó una gran variabilidad inter-individuo, con una diferencia entre pacientes de 7 veces en el valor de AUC libre. No se han realizado estudios farmacocinéticos adecuados con glimepirida en pacientes con insuficiencia hepática funcional. Por ello, no debe usarse en AVAGLIM en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal: no se observa ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de rosiglitazona entre enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal sometidos a diálisis crónica. No hay datos disponibles sobre el uso de glimepirida en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

En un ensayo de ajuste de dosis con glimepirida realizado en 16 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal en el que se utilizaron dosis de 1 a 8 mg diarios durante tres meses, se demostró que todos los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 22 ml/min tuvieron un control adecuado de sus niveles de glucosa únicamente con el regimen posológico de 1 mg diario (ver sección 4.2 y 4.4).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con AVAGLIM. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con rosiglitazona o glimepirida individualmente.

#### *Rosiglitazona*

Los efectos adversos observados en estudios con animales con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: aumento del volumen plasmático acompañado de un descenso en los parámetros de la serie roja y un aumento en el peso del corazón. También se observaron aumentos en el peso del hígado, en los niveles plasmáticos de ALT (sólo en el perro) y en el tejido adiposo. Se han observado efectos similares con otras tiazolidindionas.

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de rosiglitazona a ratas durante la fase intermedia o final de la gestación se asoció con muerte fetal y retraso del desarrollo del feto. Además, rosiglitazona inhibió la síntesis de progesterona y estradiol en el ovario y disminuyó los niveles plasmáticos de estas hormonas dando lugar a efectos sobre los ciclos estro/menstruales y la fertilidad (ver sección 4.4).

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con rosiglitazona a una dosis 200 veces superior a la dosis farmacológicamente activa, incrementó el número de tumores en el colon. La relevancia de este hallazgo es desconocida. Sin embargo, rosiglitazona promovió la diferenciación y reversión *in vitro* de los cambios mutagénicos en células humanas de cáncer de colon. Además, rosiglitazona no resultó ser genotóxica en una batería de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* y no hubo evidencia de tumores de colon en estudios con rosiglitazona, en dos especies de roedores, realizados durante toda la vida del animal.

#### *Glimepirida*

Los efectos preclínicos se observaron sólo a concentraciones consideradas muy por encima de la exposición máxima en humanos lo que supone poca relevancia clínica o fueron causados por el efecto farmacodinámico (hipoglucemia) del principio activo. Estos se basan en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y fertilidad.

Estudios sobre el desarrollo embrio fetal y desarrollo pre- y postnatal mostraron malformaciones oculares, anomalías esqueléticas, abortos y un aumento en la tasa de muerte fetal. Los resultados de los estudios sobre toxicología reproductiva pueden estar asociados a la acción farmacodinámica de la glimepirida. Glimepirida se excreta en la leche de ratas lactantes. Dosis elevadas administradas a las ratas madre provocaron hipoglucemia en las ratas jóvenes en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

**8/4**

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Hipromelosa (E464)

Celulosa microcristalina (E460)

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio.

#### Película de la cubierta:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters opacos (PVC/PVdC/aluminio). Envases de 14, 28, 56, 84 ó 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

27 junio 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 7.2 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la EMEA.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/glimepirida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 4 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
84 comprimidos  
112 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

avaglim 4 mg/4 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/glimepirida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Smithkline Beecham Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/glimepirida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene maleato de rosiglitazona correspondiente a 8 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
84 comprimidos  
112 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Siga las instrucciones que le ha indicado su médico.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

avaglim 8 mg/4 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/glimepirida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Smithkline Beecham Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película  
AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película  
rosiglitazona/glimepirida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- **Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.**
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Avaglim y para qué se utiliza**
2. **Antes de tomar Avaglim**
3. **Cómo tomar Avaglim**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Avaglim**
6. **Información adicional**

### 1. QUÉ ES AVAGLIM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Los comprimidos de Avaglim son una combinación de dos medicamentos distintos llamados *rosiglitazona* y *glimepirida*. Estos dos medicamentos se utilizan para tratar la **diabetes mellitus tipo 2**.

Las personas con diabetes tipo 2 son aquellas que no producen la cantidad suficiente de insulina (una hormona que controla los niveles de azúcar en sangre), o no responden como debieran a la insulina producida por su propio organismo. Rosiglitazona y glimepirida actúan conjuntamente de forma que su organismo puede utilizar mejor la insulina que produce, ayudándole a reducir el azúcar en sangre hasta niveles normales.

### 2. ANTES DE TOMAR AVAGLIM

Para ayudar a controlar su diabetes, es importante que siga cualquier recomendación de dieta y estilo de vida indicado por su médico, además de tomar Avaglim.

**No tome Avaglim**

- **si es alérgico** (*hipersensible*) a rosiglitazona, glimepirida o a cualquiera de los demás componentes de Avaglim (*recogidos en el apartado 6*) o a otros medicamentos llamados sulfonilureas (como *glibenclamida*) o sulfonamidas
- **si ha padecido un ataque al corazón o angina grave**, que se haya tratado en el hospital
- **si padece insuficiencia cardiaca**, o ha padecido insuficiencia cardiaca en el pasado
- **si padece una enfermedad del hígado**
- **si ha padecido cetoacidosis diabética** (una complicación de la diabetes con síntomas de pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos)
- **si padece una enfermedad grave del riñón**
- **si padece diabetes tipo 1** que requerirá un tratamiento distinto.

➔ **Consulte con su médico si padece alguno de estos síntomas. No tome Avaglim.**

**Tenga especial cuidado con Avaglim**

**Avaglim no está recomendado en pacientes menores de 18 años**, debido a que no existe información de seguridad y eficacia en estos pacientes.

**Si le han diagnosticado una angina de pecho** (dolor en el pecho), o enfermedad arterial periférica (circulación de la sangre reducida en las piernas):

➔ **Consulte con su médico**, ya que Avaglim puede que no sea adecuado para usted.

**Anemia hemolítica:** si tiene una condición hereditaria por la que los glóbulos rojos de su sangre no producen la cantidad suficiente de la enzima G6PD, Avaglim puede causar una destrucción acelerada de los glóbulos rojos de su sangre (*anemia hemolítica*).

➔ **Informe a su médico** si le ocurre esto ya que Avaglim puede que no sea adecuado para usted.

#### **Situaciones a las que debe prestar atención**

Avaglim y otros medicamentos para la diabetes pueden empeorar algunas de las afecciones existentes o causar efectos adversos graves. Para reducir el riesgo de cualquier problema durante el tratamiento con Avaglim, debe prestar atención a ciertos síntomas. Ver **apartado 4** “*Situaciones que necesitan especial atención*”.

#### **La ovulación puede reanudarse**

En mujeres que son estériles debido a problemas que afectan a sus ovarios (como el *Síndrome de Ovario Poliquístico*), pueden empezar a ovular de nuevo cuando empiecen a tomar Avaglim. Si le sucede esto, use los métodos anticonceptivos apropiados para evitar la posibilidad de un embarazo no deseado (*ver apartado 2 “Embarazo y lactancia”*).

#### **Análisis de sangre frecuentes**

Avaglim puede disminuir el número de algunos tipos de células sanguíneas. Su médico debe analizar su sangre con cierta frecuencia mientras tome Avaglim.

#### **Su función renal debe ser revisada**

Si padece una enfermedad del riñón, o es mayor de 65 años, debe revisar el funcionamiento de sus riñones mientras tome Avaglim.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente otros medicamentos o ha empezado a tomar alguno nuevo entre los que se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos (o el alcohol) pueden afectar a la manera en la que Avaglim controla la cantidad de azúcar en la sangre. Sus niveles de azúcar en sangre pueden llegar a ser demasiado altos o bajos (*ver Sección 4 “Niveles bajos de azúcar en sangre”*). Algunos medicamentos que pueden tener este efecto son:

- gemfibrozilo (usado para **reducir el colesterol**)
- rifampicina (usado en el tratamiento de la **tuberculosis** y otras infecciones)
- fluconazol (usado para el tratamiento de **infecciones causadas por hongos**)

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si considera que Avaglim no está funcionando como debiera, en particular si está tomando otros medicamentos. Puede que necesite un ajuste de la dosis o que cambie alguno de los medicamentos que está tomando.

Algunos medicamentos utilizados para la **hipertensión** (tales como beta bloqueantes, clonidina, guanetidina o reserpina) pueden hacer que esté menos alerta de los síntomas de tener niveles de azúcar en sangre inferiores a los normales (sudor, latidos del corazón rápidos o irregulares)

➔ **El control de sus niveles de azúcar en sangre frecuentemente** es especialmente importante si está tomando cualquiera de estos medicamentos, **aunque se sienta bien**.

Avaglim también puede potenciar o disminuir el efecto de medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos en la sangre (anticoagulantes tales como la warfarina)

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando anticoagulantes.

### **Embarazo y lactancia**

- **Avaglim no está recomendado durante el embarazo.** Si está embarazada o cree que pudiera estarlo, consulte a su médico.
- **No dé el pecho si está tomando Avaglim.** Los componentes pueden pasar a la leche materna y pueden dañar a su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Avaglim puede hacerle sentirse mareado o hacer que su azúcar en sangre sea menor de lo normal (*ver apartado 4 “Niveles bajos de azúcar en sangre”*)

➔ **No conduzca o maneje maquinaria** a menos que se sienta bien.

### **Avaglim contiene lactosa**

Los comprimidos de Avaglim contienen una pequeña cantidad de lactosa. Los pacientes con intolerancia a lactosa o con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa **no deben tomar este medicamento.**

## **3. CÓMO TOMAR AVAGLIM**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Avaglim indicadas por su médico. No tome más de la dosis recomendada. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **Cuánto tomar**

**La dosis inicial normal** es un comprimido (4 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida), una vez al día.

Después de 8 semanas su médico puede que aumente su dosis. La dosis máxima es un comprimido de 8 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida, una vez al día.

### **Cómo tomarlo**

**Trague los comprimidos con un poco de agua.**

**Es mejor que tome Avaglim con las comidas,** o justo antes de las comidas (normalmente la primera comida importante del día).

Tome los comprimidos a la misma hora cada día y siga los consejos dietéticos que le haya dado su médico.

### **Si toma más Avaglim del que debiera**

Si accidentalmente toma más comprimidos de los que debiera, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. Puede estar en riesgo de tener un nivel bajo de azúcar en sangre que requiera tratamiento hospitalario.

### **Si olvidó tomar Avaglim**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **No interrumpa el tratamiento con Avaglim**

Tome Avaglim durante el tiempo recomendado por su médico. Si interrumpe el tratamiento con Avaglim los niveles de azúcar en su sangre no estarán controlados, y puede sentirse mal. Consulte con su médico si desea dejar de tomar este medicamento.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Avaglim puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### Situaciones que necesitan especial atención

**Reacciones alérgicas:** estas son muy raras en pacientes que toman Avaglim. Los signos incluyen:

- erupciones en la piel abultadas y con picor (*urticaria*)
  - hinchazón, algunas veces de la cara o la boca (*angioedema*), que pueden producir dificultad al respirar.
  - colapso
- ➔ **Consulte inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos síntomas. **Deje de tomar Avaglim.**

**Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca:** Avaglim puede causar retención de agua (*retención de líquidos*) que puede dar lugar a hinchazón y aumento de peso. Un exceso de los líquidos corporales, pueden empeorar algunos problemas cardíacos existentes o dar lugar a una insuficiencia cardíaca. Existe más probabilidad de que esto ocurra si está usando otros medicamentos para su diabetes (como la insulina), si tiene problemas renales, o si es mayor de 65 años. **Compruebe su peso regularmente; si aumenta rápidamente, informe a su médico.** Entre los síntomas de insuficiencia cardíaca se incluyen:

- falta de aire, si se despierta durante la noche con dificultad para respirar
  - cansancio después de haber realizado ejercicio físico suave, como andar
  - aumento rápido de peso
  - tobillos o pies hinchados.
- ➔ **Informe a su médico lo antes posible** si tiene cualquiera de estos síntomas tanto si los ha experimentado por primera vez como si estos síntomas empeoran.

**Niveles bajos de azúcar en sangre (*hipoglucemia*):** algunas situaciones pueden favorecer que tenga niveles bajos de azúcar en sangre mientras toma Avaglim. Estas incluyen:

- tomar otros medicamentos para la diabetes
- una enfermedad del riñón
- un peso bajo o una dieta insuficiente
- situaciones de estrés (tales como un trauma, una intervención quirúrgica o una infección)

Los primeros síntomas de una bajada de los niveles de azúcar en sangre son:

- temblores, sudoración, desmayos
- nerviosismo, palpitaciones
- sensación de hambre.

La gravedad puede aumentar dando lugar a confusión y pérdida de conciencia.

- ➔ **Informe a su médico lo antes posible** si tiene cualquiera de estos síntomas. Puede que necesite reducir la dosis de sus medicamentos.

**Problemas de hígado:** antes de empezar a tomar Avaglim tendrá que realizarse un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado. Este análisis puede repetirse por intervalos. Entre los signos de problemas de hígado pueden incluirse:

- náusea y vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- pérdida de apetito
- orina de color oscuro.

- ➔ **Informe a su médico lo antes posible** si tiene cualquiera de estos síntomas.

**Problemas de ojos:** pacientes con diabetes pueden tener problemas de visión borrosa causada por hinchazón de la retina en el fondo del ojo (*edema macular*). En raras ocasiones se han producido casos nuevos o empeoramientos de edema macular en pacientes en tratamiento con Avaglim y medicamentos similares.

➔ **Informe a su médico** de cualquier preocupación que tenga de su vista.

**Fractura de huesos:** en pacientes con diabetes pueden darse casos de fractura de huesos. Las probabilidades de que esto ocurra pueden ser mayores en los pacientes, especialmente en mujeres, que toman rosiglitazona durante más de un año. Los casos de fractura de huesos más comunes son en pies, manos y brazos.

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- niveles de azúcar en la sangre inferiores a los normales (*hipoglucemia*)
- hinchazón (*edema*) debido a la retención de líquidos.

#### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- dolor en el pecho (*angina de pecho*)
- insuficiencia cardíaca
- fractura de huesos
- aumento de peso, aumento de apetito
- mareos
- estreñimiento
- disminución del número de células sanguíneas (*anemia*), del número de glóbulos blancos (*leucopenia*) y del número de células sanguíneas necesarias para la coagulación (*trombocitopenia*)
- pequeño aumento de los niveles de colesterol, aumento de los niveles de grasas en sangre.

#### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- acumulación de líquidos en los pulmones (*edema pulmonar*) que causan dificultad para respirar
- hinchazón de la retina en el fondo del ojo (*edema macular*)
- disminución del número de glóbulos rojos o un tipo de glóbulos blancos (*granulocitopenia*) que puede ser grave (*agranulocitosis*), disminución en el número de todos los tipos de células de la sangre (*pancitopenia*)
- el hígado no funciona tan bien como debería (*aumento de las enzimas hepáticas*).

#### **Efectos adversos muy raros**

Puede afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

- reacciones alérgicas, inflamación de los vasos sanguíneos (*vasculitis alérgica*)
- hipersensibilidad al sol causando picor en la piel
- inflamación del hígado (*hepatitis*), piel amarillenta (*ictericia*)
- aumento rápido y excesivo de peso causado por la retención de líquidos
- dolor en el estómago, gases, náuseas, vómitos o diarrea
- descenso de la cantidad de sodio en la sangre.

#### **Si tiene efectos adversos**

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

## **5. CONSERVACIÓN DE AVAGLIM**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Avaglim después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Avaglim

Los principios activos son rosiglitazona y glimepirida. Los comprimidos de Avaglim se presentan con dosis diferentes.

Cada comprimido contiene: 4 mg u 8 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepirida.

Los demás componentes son: carboximetilalmidón sódico (tipo A), hipromelosa (E464), celulosa microcristalina (E460), lactosa monohidrato, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), macrogol 400, óxido de hierro negro y/o rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

**Avaglim 4 mg/4 mg** comprimidos, son de color rosa, con forma triangular redondeada, que llevan la inscripción “gsk” en una cara y “4/4” en la otra.

**Avaglim 8 mg/4 mg** comprimidos, son de color rojo, con forma triangular redondeada, que llevan la inscripción “gsk” en una cara y “8/4” en la otra.

Los comprimidos se presentan en envases blister con 14, 28, 56, 84 ó 112 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializadas algunas dosis de los comprimidos o algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización:** SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido.

**Responsable de la fabricación:** Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, E-09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**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](mailto: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.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>