

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVAGLIM 4 mg/4 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene rosiglitazone maleato equivalente a 4 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride.

### Eccipienti

- contiene lattosio (circa 104 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa di color rosa, a forma di triangolo arrotondato con inciso "GSK" su un lato e "4/4" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

AVAGLIM è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con insufficiente controllo glicemico con il dosaggio ottimale di sulfanilurea in monoterapia e per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni od intolleranza.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con AVAGLIM deve essere adattata al singolo paziente. Prima di iniziare la terapia con AVAGLIM deve essere effettuata una valutazione clinica appropriata per stabilire il rischio da parte del paziente di sviluppare ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

AVAGLIM deve essere assunto una volta al giorno immediatamente prima o durante il pasto (di solito il primo pasto principale della giornata). Se si dimentica di assumere una dose, la dose successiva non deve essere aumentata.

*Per pazienti non controllati in modo adeguato con glimepiride in monoterapia (tipicamente 4 mg). Si deve valutare la somministrazione concomitante prima di passare ad AVAGLIM. Se clinicamente appropriato, si deve valutare un cambio diretto dalla monoterapia con glimepiride ad AVAGLIM. La dose iniziale è 4 mg/die di rosiglitazone più 4 mg/die di glimepiride (somministrato come una compressa di AVAGLIM 4 mg/4 mg).*

*Pazienti incapaci di raggiungere un controllo glicemico con almeno metà della dose massima di altre sulfaniluree in monoterapia (eccetto cloropropamide, vedere paragrafo 4.4). Rosiglitazone 4 mg deve essere somministrato in concomitanza con la dose di sulfanilurea già assunta. Una volta che il controllo glicemico si sia stabilizzato con tali dosaggi, AVAGLIM può essere introdotto ad una dose iniziale di 4 mg di rosiglitazone/ 4 mg di glimepiride una volta al giorno.*

AVAGLIM può essere impiegato per sostituire l'associazione di sulfanilurea e rosiglitazone nella terapia orale duplice stabilizzata a patto che il paziente abbia raggiunto almeno metà della dose massima di sulfanilurea.

La dose del componente rosiglitazone può essere aumentata, se necessario, dopo 8 settimane. La massima dose giornaliera raccomandata è 8 mg di rosiglitazone/4 mg di glimepiride (somministrata come una compressa di AVAGLIM 8 mg/4 mg, una volta al giorno). Un aumento del componente rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela dopo un'analisi clinica appropriata per valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se insorgono sintomi di ipoglicemia, il paziente deve tornare alla terapia concomitante e modificare la dose di glimepiride come appropriato.

#### Anziani

A causa della potenzialità di ridotta funzionalità renale, l'inizio ed il mantenimento della terapia con AVAGLIM nei pazienti anziani devono essere effettuati sotto stretto controllo medico a causa di un'aumentata suscettibilità all'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti con insufficienza renale

Insufficienza renale di grado lieve e moderato (clearance della creatinina da 30 ad 80 ml/min):

- i pazienti che passano da terapie con sulfaniluree diverse dalla glimepiride ad AVAGLIM possono essere a rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Si consiglia un appropriato monitoraggio.

AVAGLIM è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere paragrafo 4.3)

#### Pazienti con insufficienza epatica

AVAGLIM è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Bambini ed adolescenti

AVAGLIM non è raccomandato per l'impiego nei bambini/adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati disponibili su sicurezza ed efficacia.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di AVAGLIM è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità a rosiglitazone, glimepiride, altre sulfaniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV)
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) (vedere paragrafo 4.4)
- insufficienza epatica
- grave insufficienza renale ad es. clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min (inclusa la dialisi renale)
- diabete insulino dipendente
- chetoacidosi diabetica o coma diabetico

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

AVAGLIM non è indicato per l'uso in combinazione con metformina e pertanto non deve essere usato in terapia orale tripla antidiabetica.

I seguenti paragrafi si riferiscono ad AVAGLIM o ai due principi attivi singoli (rosiglitazone e glimepiride).

#### Ipoglicemia

I pazienti trattati con AVAGLIM possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose (vedere paragrafo 4.8). E' consigliabile che pazienti trattati con terapia concomitante di rosiglitazone e clorpropamide non passino ad AVAGLIM dal momento che la clorpropamide ha una lunga emivita

che può aumentare il rischio di ipoglicemia. Se sono presenti fattori di rischio per l'ipoglicemia (inclusa insufficienza renale, basso peso corporeo, malnutrizione, co-somministrazione di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5), o se cambia lo stile di vita del paziente) può essere necessario tornare alla terapia concomitante e ridurre gradualmente la dose della glimepiride. Un passaggio all'insulina deve essere preso in considerazione durante situazioni di stress (ad es. trauma, operazioni chirurgiche, infezioni).

#### Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

I tiazolidinedioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosigitazione può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli trattati contemporaneamente con insulina, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. Rosigitazione deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

Insufficienza cardiaca è stata inoltre segnalata con maggior frequenza in pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca; edema ed insufficienza cardiaca sono stati inoltre riportati più frequentemente in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato. Particolare cautela si deve usare nei pazienti di età maggiore di 75 anni a causa della limitata esperienza in tale gruppo di pazienti. Poiché FANS e rosigitazione sono associati a ritenzione di liquidi, la loro contemporanea somministrazione può aumentare il rischio di edema.

#### Associazione con insulina

Negli studi clinici nei quali rosigitazione è stato utilizzato in associazione con insulina è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. Sia insulina che rosigitazione sono entrambi associati a ritenzione di liquidi, e la loro somministrazione contemporanea può accrescere il rischio di edema e può incrementare il rischio di patologie cardiache ischemiche. L'insulina deve essere somministrata in pazienti già in terapia con rosigitazione solo in casi eccezionali e sotto stretta supervisione del medico.

#### Ischemia del Miocardio

Un'analisi retrospettiva su un pool di 42 studi clinici a breve termine indica che il trattamento con rosigitazione può essere associato ad un incrementato rischio di eventi ischemici del miocardio. Comunque, complessivamente, i dati disponibili sul rischio di eventi ischemici sono inconcludenti (vedere paragrafo 4.8.). Ci sono limitati dati provenienti da studi clinici in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. Pertanto, a titolo di precauzione, non è raccomandato l'uso del rosigitazione in questi pazienti, in particolare quelli con sintomi da ischemia miocardica.

#### Sindrome Coronarica Acuta (ACS)

I pazienti con ACS non sono stati valutati negli studi clinici controllati con rosigitazione. Alla luce di un possibile sviluppo di insufficienza cardiaca in tali soggetti, la terapia con rosigitazione non deve essere iniziata in pazienti con evento coronarico acuto e deve essere interrotta durante la fase acuta dell'evento stesso (vedere paragrafo 4.3).

#### Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante l'esperienza post-marketing con rosigitazione si sono registrate rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosigitazione in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici ( $ALT > 2,5$  volte il limite normale superiore). Pertanto, gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia con AVAGLIM in tutti i pazienti e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. Il trattamento con AVAGLIM non deve essere intrapreso in pazienti con un innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici ( $ALT > 2,5$  volte il limite normale superiore) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica. Se durante la terapia con rosigitazione i livelli di ALT aumentano di oltre 3 volte il limite normale superiore, i livelli di tale enzima epatico devono essere rivalutati non appena possibile. Se i livelli di

ALT rimangono oltre 3 volte il limite normale superiore, il trattamento deve essere interrotto. Gli enzimi epatici devono essere controllati nel caso in cui un paziente manifesti sintomi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di natura non determinata, vomito, dolori addominali, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche. La decisione di mantenere il paziente in terapia con AVAGLIM in attesa degli esami di laboratorio deve essere guidata dal giudizio clinico. Il trattamento con il farmaco deve essere interrotto in caso di ittero.

#### Disturbi oculari

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

#### Pazienti con insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) possono avere un rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). Si consiglia un monitoraggio appropriato.

#### Donne in premenopausa anovulatoria

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in premenopausa. Benché negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.3) sia stato osservato uno squilibrio ormonale, non è stato rilevato nessun significativo effetto indesiderato associato a disturbi mestruali. In conseguenza di un miglioramento della sensibilità all'insulina, si può verificare una ripresa dell'ovulazione nelle pazienti anovulatorie a seguito della resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### Aumento di peso

Negli studi clinici con rosiglitazone si è evidenziato un aumento di peso corporeo correlato alla dose che risultava essere maggiore in caso di combinazione con insulina. Pertanto il peso deve essere attentamente controllato, tenuto conto del fatto che esso può essere dovuto a ritenzione di liquidi che, a sua volta, può essere associata ad insufficienza cardiaca.

#### Monitoraggio ematologico

Il trattamento con rosiglitazone è associato a riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti con bassi livelli di emoglobina prima dell'inizio della terapia, esiste un più elevato rischio di anemia durante il trattamento con AVAGLIM.

Durante il trattamento con AVAGLIM è richiesto un monitoraggio ematologico periodico (in particolare leucociti e piastrine).

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con carenza di G6PD può portare ad anemia emolitica. Dato che la glimepiride appartiene alla classe chimica delle sulfaniluree, deve essere usata con cautela nei pazienti con carenza di G6PD e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo non a base di sulfaniluree.

#### Patologie ossee

Studi a lungo termine dimostrano un aumento dell'incidenza delle fratture ossee nei pazienti, particolarmente nelle donne che assumono rosiglitazone (vedere paragrafo 4.8.). La maggior parte delle fratture interessa gli arti superiori e gli arti inferiori distali. Nelle donne l'aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e persiste nel trattamento a lungo termine. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

#### Somministrazione con altri medicinali

Rosiglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (ad es. gemfibrozil) o induttori (ad es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8. Glimepiride deve essere usata con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (ad es. fluconazolo) o induttori (vedi paragrafo 4.5) dell'isoenzima CYP2C9. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di AVAGLIM nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia antidiabetica.

#### Intolleranza al lattosio

Le compresse di AVAGLIM contengono lattosio e quindi non devono essere somministrate a pazienti portatori di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o il malassorbimento del glucosio-galattosio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per AVAGLIM non sono stati condotti studi formali di interazione. Tuttavia l'uso concomitante dei principi attivi in pazienti durante gli studi clinici e nell'uso clinico esteso non ha evidenziato nessuna interazione inattesa. Le seguenti argomentazioni riflettono l'informazione disponibile sui singoli principi attivi (rosiglitazone e glimepiride).

#### *Rosiglitazone*

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone viene prevalentemente metabolizzato dall'isoenzima CYP2C8, mentre l'isoenzima CYP2C9 rappresenta soltanto una via metabolica secondaria.

Non sono attese interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori dell'isoenzima CYP2C9.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano anche influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione di rosiglitazone con farmaci antidiabetici orali quali metformina, glimepiride, glibenclamide e acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.

Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente significativa con digossina, con warfarin (substrato dell'isoenzima CYP2C9) con nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone (substrati dell'isoenzima CYP3A4), a seguito di somministrazione contemporanea di rosiglitazone.

#### *Glimepiride*

Se la glimepiride viene assunta in contemporanea con alcuni altri farmaci, si possono verificare aumenti e decrementi indesiderati nell'azione ipoglicemica della glimepiride. Pertanto, altri farmaci devono essere assunti solo se il medico ne è a conoscenza (o li ha prescritti).

La glimepiride è metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Il suo metabolismo è influenzato dalla somministrazione concomitante di induttori del CYP2C9 (ad es. rifampicina) o inibitori (ad es. fluconazolo).

Risultati da uno studio di interazione *in vivo* riportati in letteratura mostrano che l'AUC della glimepiride aumenta di circa 2 volte con il fluconazolo, uno dei più potenti inibitori del CYP2C9.

Sulla base dell'esperienza con glimepiride ed altre sulfaniluree vanno ricordate le seguenti interazioni.

Ad esempio con l'assunzione di uno dei seguenti farmaci può verificarsi un potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e pertanto, in alcuni casi, ipoglicemia:

fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone,  
insulina ed antidiabetici orali,  
metformina,  
salicilati e acido p-aminosalicilico,  
steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili,  
cloramfenicolo,  
anticoagulanti cumarinici,  
fenfluramina,  
fibrati,  
ACE inibitori,  
fluoxetina,  
allopurinolo,  
simpaticolitici,  
ciclo-, tro- e ifosfamidi,

sulfinpirazone,  
alcune sulfonamidi a lunga durata d'azione,  
tetraciline,  
inibitori delle MAO,  
antibiotici chinolonici,  
probenecid,  
miconazolo,  
pentossifillina (alte dosi parenterali),  
tritoqualina,  
fluconazolo.

Ad esempio con l'assunzione di uno dei seguenti farmaci può verificarsi un'attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e pertanto un incremento dei livelli di glucosio nel sangue:

estrogeni e progestinici,  
saluretici, diuretici tiazidici,  
agenti stimolanti della tiroide, glucocorticoidi,  
derivati fenotiazinici, clorpromazina,  
adrenalina e simpaticomimetici,  
acido nicotinico (alti dosaggi) e derivati dell'acido nicotinico,  
lassativi (uso a lungo termine),  
fenitoina, diazossido,  
glucagone, barbiturici e rifampicina,  
acetazolamide.

H<sub>2</sub> antagonisti, beta-bloccanti, clonidina e reserpina possono sia potenziare che attenuare l'effetto di riduzione del glucosio nel sangue.

I segni di controregolazione adrenergica fino all'ipoglicemia possono ridursi o scomparire sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici quali beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina.

L'assunzione di alcool può potenziare o attenuare l'azione ipoglicemica della glimepiride in modo imprevedibile.

La glimepiride può sia potenziare che attenuare l'effetto dei derivati cumarinici.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Per AVAGLIM non sono disponibili dati clinici o pre-clinici di esposizione in corso di gravidanza o allattamento al seno.

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di entrambi i principi attivi (rosiglitazone e

glimepiride) in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pertanto, AVAGLIM non deve essere usato in gravidanza e si raccomanda l'uso di insulina. Il trattamento con AVAGLIM deve essere interrotto se una paziente sta pianificando una gravidanza o si accorge di aver iniziato una gravidanza.

La presenza di rosigitazione e glimepiride è stata rilevata nel latte degli animali da laboratorio. Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al farmaco. Pertanto AVAGLIM non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, la possibilità di ipoglicemia deve essere considerata quando si valutino le capacità del paziente ad effettuare azioni che richiedano valutazione, abilità motorie o cognitive (ad es. guidare).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse per ciascun componente di AVAGLIM. Una reazione avversa viene elencata per l'associazione a dose fissa solo se non è già stata riportata per uno dei due componenti di AVAGLIM o se si è verificata con frequenza più alta di quanto riportato per un singolo componente.

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

Dati ottenuti da studi in doppio cieco confermano che il profilo di sicurezza di rosigitazione e glimepiride assunti contemporaneamente è simile al profilo combinato delle reazioni avverse dei due principi attivi. Dati limitati ottenuti con AVAGLIM sono coerenti con questo profilo di reazioni avverse combinate.

##### ***Rosigitazione***

###### Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosigitazione. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; e non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ .

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in una revisione di vari studi clinici che hanno coinvolto oltre 5000 pazienti trattati con rosigitazione. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosigitazione in monoterapia. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.



**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati provenienti da studi clinici con rosigitazione.**

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento	
	Rosigitazione in monoterapia	Rosigitazione con sulfonilurea
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
anaemia	Comune	Comune
leucopenia		Comune
piastrinopenia		Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
ipercolesterolemia <sup>1</sup>	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune	Comune
iperlipemia	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune	Non comune
ipoglicemia		Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
capogiro*		Comune
<b>Patologie cardiache</b>		
insufficienza cardiaca <sup>2</sup>		Comune
ischemia cardiaca <sup>3*</sup>	Comune	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
stipsi	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
fratture ossee <sup>4</sup>	Comune	Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
edema	Comune	Molto comune

\*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

<sup>1</sup> E' stata riportata ipercolesterolemia in una percentuale fino a 5,3% dei pazienti trattati con rosigitazione (monoterapia, o terapia orale duplice). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

<sup>2</sup> Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosigitazione veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfonilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosigitazione rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosigitazione aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1 % della terapia con sola insulina. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, uno studio controllato con placebo della durata di un anno ha dimostrato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosigitazione, rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con placebo.

<sup>3</sup> In a retrospective analysis of data from 42 pooled short-term clinical studies, the overall incidence of events typically associated with cardiac ischaemia was higher for rosigitazione containing regimens,

2.00% versus combined active and placebo comparators, 1.53% [hazard ratio (HR) 1.30 (95% confidence interval (CI) 1.004 - 1.69)]. This risk was increased when rosiglitazone was added to established insulin and in patients receiving nitrates for known ischaemic heart disease. In an update to this retrospective analysis that included 10 further studies that met the criteria for inclusion, but were not available at the time of the original analysis, the overall incidence of events typically associated with cardiac ischaemia was not statistically different for rosiglitazone containing regimens, 2.21% versus combined active and placebo comparators, 2.08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. In a prospective cardiovascular outcomes study (mean follow-up 5.5 years) the primary endpoint events of cardiovascular death or hospitalisation were similar between rosiglitazone and active comparators [HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Two other long-term prospective randomised controlled clinical trials (9,620 patients, study duration >3 years in each study), comparing rosiglitazone to some other approved oral antidiabetic agents or placebo, have not confirmed or excluded the potential risk of cardiac ischaemia. In their entirety, the available data on the risk of cardiac ischaemia are inconclusive.

<sup>4</sup> Long-term studies show an increased incidence of bone fracture in patients, particularly female patients, taking rosiglitazone. In a monotherapy study, the incidence in females for rosiglitazone was 9.3% (2.7 patients per 100 patient years) vs 5.1% (1.5 patients per 100 patient years) for metformin or 3.5% (1.3 patients per 100 patient years) for glibenclamide. In another long-term study, there was an increased incidence of bone fracture for subjects in the combined rosiglitazone group compared to active control [8.3% vs 5.3%, Risk ratio 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. The risk of fracture appeared to be higher in females relative to control [11.5% vs 6.3%, Risk ratio 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], than in males relative to control [5.3% vs 4.3%, Risk ratio 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Additional data are necessary to determine whether there is an increased risk of fracture in males after a longer period of follow-up. The majority of the fractures were reported in the upper limbs and distal lower limbs (see section 4.4).

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi relativi al sistema epato-biliare è stata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

#### Dati successivi all'immissione in commercio

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone. Le frequenze sono definite come: rare  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  e molto rare  $< 1/10.000$  inclusi casi isolati.

**Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio con rosigitazione.**

Reazioni avverse	Frequenza
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)</b>	
reazione anafilattica	Molto raro
<b>Patologie dell'occhio</b>	
edema maculare	Raro
<b>Patologie cardiache</b>	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici <sup>5</sup>	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)</b>	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

<sup>5</sup> Sono stati segnalati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. In casi molto rari è stato segnalato un esito fatale.

### ***Glimepiride***

Dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza sulla base dell'esperienza con glimepiride e altre sulfaniluree.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto rare ( $< 1/10.000$  inclusi casi isolati).

**Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con glimepiride identificate da dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.**

Reazioni avverse	Frequenze
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
agranulocitosi	Raro
granulocitopenia	Raro
pancitopenia	Raro
anemia emolitica	Raro
piastrinopenia	Raro
leucopenia	Raro
eritrocitopenia	Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario <sup>6</sup></b>	
vasculite allergica	Molto raro
reazioni di ipersensibilità <sup>7</sup>	Molto raro
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
ipoglicemia <sup>8</sup>	Molto comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
vomito	Molto raro
diarrea	Molto raro
nausea	Molto raro
tensione addominale	Molto raro
dolore addominale	Molto raro
disturbi addominali	Molto raro
<b>Patologie epatobiliari <sup>9</sup></b>	
epatite <sup>10</sup>	Molto raro
compromissione della funzione epatica (ad es. con colestasi ed ittero)	Molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>11</sup></b>	
fotosensibilizzazione	Molto raro
<b>Esami diagnostici</b>	
diminuzione del sodio sierico	Molto raro

<sup>6</sup>E' possibile allergia crociata con sulfaniluree, sulfonamidi o sostanze correlate.

<sup>7</sup> Reazioni lievi di ipersensibilità possono evolvere in reazioni gravi quali dispnea, caduta della pressione arteriosa e talvolta shock.

<sup>8</sup> Sulla base di quanto noto per le altre sulfaniluree, l'ipoglicemia può essere prolungata. Raramente le reazioni ipoglicemiche possono verificarsi immediatamente e possono essere gravi e non sempre facili da correggere.

<sup>9</sup> Può verificarsi un aumento degli enzimi epatici.

<sup>10</sup> L'epatite può evolvere in insufficienza epatica.

<sup>11</sup> Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea quali prurito, eruzioni cutanea ed orticaria.

In particolare all'inizio del trattamento possono verificarsi disturbi transitori della vista, in seguito a variazioni dei livelli di glucosio ematico.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di AVAGLIM.

Riguardo al sovradosaggio nell'uomo, è disponibile un limitato numero di dati. Negli studi clinici sui volontari, rosiglitazone è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è stato ben tollerato.

Un sovradosaggio di sulfaniluree, inclusa glimepiride, può evolvere in grave ipoglicemia della durata da 12 a 72 ore che pone il paziente in condizioni a rischio per la vita e che può ripresentarsi dopo un apparente recupero. I sintomi possono insorgere fino a 24 ore dopo l'assunzione del farmaco. Si deve prendere in considerazione l'ospedalizzazione se appropriata.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, in funzione dello stato clinico del paziente. Rosiglitazone e glimepiride hanno entrambi un elevato legame proteico e pertanto è prevedibile che non vengano eliminati per emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione di farmaci orali ipoglicemizzanti; Codice ATC: A10BD04

AVAGLIM associa due agenti antidiabetici con meccanismi d'azione complementari nel migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni e glimepiride, appartenente alla classe delle sulfaniluree.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le sulfaniluree agiscono principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule  $\beta$  pancreatiche funzionanti. Uno studio di confronto tra AVAGLIM e rosiglitazone o glimepiride in monoterapia ha evidenziato un beneficio crescente nel controllo della glicemia con l'associazione fissa rispetto alla monoterapia. Non si sono osservati nuovi segnali di sicurezza. Il programma di studio clinico a supporto della combinazione in dose fissa ha messo a confronto soltanto rosiglitazone e glimepiride rispetto alla monoterapia con glimepiride e non alla monoterapia con altre sulfaniluree.

#### *Rosiglitazone*

Rosiglitazone è un agonista selettivo del recettore nucleare PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci antidiabetici della classe dei tiazolidinedioni. Rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di tessuto adiposo, muscolatura scheletrica e fegato.

L'attività anti-iperglicemizzante di rosiglitazone è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosiglitazone ha preservato la funzionalità delle cellule  $\beta$ , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosiglitazone non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR $\gamma$  umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

In studi clinici, l'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato con la riduzione della glicemia sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è stato associato ad un aumento di peso corporeo. Studi sul meccanismo d'azione hanno dimostrato che l'aumento di peso era dovuto principalmente ad aumento del grasso sottocutaneo, con riduzione sia di quello viscerale che di quello intra-epatico.

In accordo con il meccanismo d'azione, rosiglitazone ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato a significative diminuzioni degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia orale duplice di rosiglitazone con una sulfanilurea o con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Un più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

"ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) è uno studio controllato multicentrico, in doppio cieco della durata di 4-6 anni (durata mediana di 4 anni), in cui il trattamento con rosiglitazone alle dosi da 4 a 8 mg/die è stato confrontato con metformina (da 500 mg a 2000 mg/die) e glibenclamide (da 2,5 a 15 mg/die) in 4351 pazienti naive al trattamento farmacologico con diagnosi recente ( $\leq 3$  anni) di diabete di tipo 2. Il trattamento con rosiglitazone ha ridotto significativamente il rischio di raggiungere il fallimento della monoterapia (FPG $>10,0$  mmol/L) del 63% rispetto a glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e del 32% rispetto a metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante il corso dello studio (fino a 72 settimane di trattamento). Questo si traduce in una incidenza cumulativa del 10,3% del fallimento della terapia per rosiglitazone, del 14,8% per metformina e del 23,3% per glibenclamide di pazienti trattati. Complessivamente, il 43%, il 47%, e il 42% dei soggetti rispettivamente trattati con rosiglitazone, glibenclamide e metformina sono usciti dallo studio per ragioni diverse dal fallimento della monoterapia. L'impatto di queste osservazioni nella progressione della malattia o sui risultati microvascolari o macrovascolari non è stato determinato (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, gli eventi avversi osservati sono coerenti con il profilo degli eventi avversi già noti dei trattamenti in uso, incluso l'aumento di peso con rosiglitazone. E' stato osservato un aumento di incidenza di fratture ossee nelle donne che assumono rosiglitazone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)."

The RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) trial was a large (4,447 subjects), open-label, prospective, controlled study (mean follow-up 5.5 years) in which patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or sulphonylurea were randomised to add-on rosiglitazone or metformin or sulphonylurea. The mean duration of diabetes in these patients was approximately 7 years. The adjudicated primary endpoint was cardiovascular hospitalisation (which included hospitalisations for heart failure) or cardiovascular death. Mean doses at the end of randomised treatment are shown in the following table:

Randomised Treatment†	Mean (SD) dose at end of randomised treatment
Rosiglitazone (either SU or metformin)	6.7 (1.9) mg
Sulphonylurea (background metformin)	
Glimepiride*	3.6 (1.8) mg
Metformin (background sulphonylurea)	1995.5 (682.6) mg

\*Similar relative effective doses (i.e approximately half maximal dose) for other sulphonylureas (glibenclamide and glicazide).

† Patients who took designated treatment as randomised in combination with the correct background treatment and with evaluable data.

No difference in the number of adjudicated primary endpoint events for rosiglitazone (321/2220) versus active control (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16) was observed, meeting the pre-defined non-inferiority criterion of 1.20 (non-inferiority  $p = 0.02$ ). HR and CI for key secondary endpoints were:

all-cause death (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Major Adverse Cardiac Events - cardiovascular death, acute myocardial infarction, stroke) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), cardiovascular death (HR 0.84, CI 0.59-1.18), acute myocardial infarction (HR 1.14, CI 0.80-1.63) and stroke (HR 0.72, CI 0.49-1.06). In a sub-study at 18 months, add-on rosiglitazone dual therapy was non-inferior to the combination of sulphonylurea plus metformin for lowering HbA1c. In the final analysis at 5 years, an adjusted mean reduction from baseline in HbA1c of 0.14% for patients on rosiglitazone added to metformin versus an increase of 0.17% for patients taking sulphonylurea added to metformin was seen during treatment with randomised dual-combination therapy ( $p < 0.0001$  for treatment difference). An adjusted mean reduction in HbA1c of 0.24% was seen for patients taking rosiglitazone added to sulphonylurea, versus a reduction in HbA1c of 0.10% for patients taking metformin added to sulphonylurea, ( $p = 0.0083$  for treatment difference). There was a significant increase in heart failure (fatal and non-fatal) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) and bone fractures (Risk Ratio 1.57, CI 1.26-1.97) in rosiglitazone-containing treatments compared to active control (see sections 4.4 and 4.8). A total of 564 patients withdrew from cardiovascular follow-up, which accounted for 12.3% of rosiglitazone patients and 13% of control patients; representing 7.2% of patient-years lost for cardiovascular events follow-up and 2.0% of patient-years lost for all cause mortality follow-up.

### *Glimepiride*

La glimepiride è una sostanza ipoglicemizzante orale appartenente al gruppo delle sulfaniluree. Essa può essere impiegata nel diabete mellito non insulino-dipendente. La glimepiride agisce principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule  $\beta$  pancreatiche. Come per le altre sulfaniluree questo effetto è il risultato di una aumentata risposta delle cellule  $\beta$  pancreatiche allo stimolo fisiologico del glucosio. Inoltre, la glimepiride sembra possedere pronunciati effetti extrapancreatici ipotizzati anche per altre sulfaniluree.

Le sulfaniluree regolano la secrezione di insulina bloccando i canali del potassio ATP-dipendenti situati nelle membrane delle cellule beta. La chiusura dei canali del potassio induce la depolarizzazione delle cellule beta col risultato - a seguito dell'apertura del canale del calcio - di un aumentato afflusso di calcio nelle cellule. Questo determina liberazione di insulina per esocitosi.

La glimepiride si lega, con un alto tasso di scambio, alle proteine della membrana delle cellule beta collegate con il canale del potassio ATP-dipendente ma con sito di legame diverso da quello usuale per le sulfaniluree.

Gli effetti extrapancreatici includono un'aumentata sensibilità dei tessuti periferici per l'insulina e una riduzione di assorbimento della stessa da parte del fegato.

La glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nella membrana plasmatica delle cellule muscolari e del tessuto adiposo col risultato finale di una stimolazione dell'uptake di glucosio.

La glimepiride aumenta l'attività della glicosil-fosfatidilinositolo-fosfolipasi C specifica che può essere correlata alla lipogenesi e glicogenesi indotte dal farmaco in cellule adipose e muscolari isolate.

La glimepiride inibisce la produzione del glucosio nel fegato aumentando la concentrazione intracellulare del fruttosio 2,6-bisfosfato che, a sua volta, inibisce la gluconeogenesi.

La dose orale minima efficace è di circa 0,6 mg. L'effetto della glimepiride è dose-dipendente e riproducibile. La risposta fisiologica in acuto ad un esercizio fisico, ovvero la riduzione di secrezione di insulina, è mantenuta durante il trattamento con glimepiride.

Non sono state notate significative differenze degli effetti, a prescindere dal fatto che il farmaco venga assunto 30 minuti prima o immediatamente prima di un pasto. Nei pazienti diabetici si può ottenere un buon controllo metabolico per 24 ore con una singola dose giornaliera.

Sebbene il metabolita idrossilico della glimepiride causi una piccola ma significativa riduzione del glucosio sierico, esso è responsabile soltanto per una minima parte dell'effetto finale del farmaco.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### AVAGLIM

Singole dosi orali di glimepiride in 14 volontari sani adulti non hanno mostrato un effetto clinico significativo sulla farmacocinetica allo stato stazionario di rosiglitazone. Dopo somministrazione di dosi ripetute di rosiglitazone per otto giorni in soggetti adulti sani non si è osservata alcuna riduzione clinicamente significativa nella AUC e  $C_{max}$  della glimepiride.

In uno studio di bioequivalenza in condizioni di digiuno, AUC e  $C_{max}$  di rosiglitazone e AUC di glimepiride in seguito a singolo dosaggio di una compressa di associazione di 4 mg/4 mg erano bioequivalenti alla somministrazione concomitante di rosiglitazone 4mg e glimepiride 4 mg.

A stomaco pieno, la velocità ed il grado di assorbimento della combinazione di rosiglitazone-glimepiride 4 mg/4 mg si sono dimostrati equivalenti alla somministrazione concomitante di 4 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride. La somministrazione dell'associazione di 4mg/4mg con del cibo ha portato ad un aumento dell'esposizione a glimepiride se confrontata con quanto osservato con la somministrazione a digiuno. L'  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  della glimepiride sono aumentate in media rispettivamente del 30%, 19% e 55%. Per rosiglitazone i valori di  $C_{max}$  sono diminuiti del 32% circa in associazione con il cibo.

L' AUC e  $C_{max}$  della glimepiride sono aumentate proporzionalmente alla dose in seguito a somministrazione di rosiglitazone- glimepiride 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg e 4 mg/4 mg.

I seguenti paragrafi riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli componenti di AVAGLIM.

#### *Rosiglitazone*

##### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della  $C_{max}$  (circa 20-28%) e un ritardo della  $t_{max}$  (circa. 1,75 ore) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

##### Distribuzione

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 litri nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

##### Metabolismo

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non si può escludere che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non costituisce motivo di preoccupazione riguardo a particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata.



Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Dato che non sussiste una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, esiste scarsa probabilità di significative interazioni metaboliche con sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del citocromo P450. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

#### Eliminazione

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è di circa 3 litri/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 ore. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inatteso accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. Esso viene escreto principalmente per via urinaria, essendo i due terzi circa della dose eliminati attraverso questa via, mentre l'eliminazione fecale rende conto di circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 ore, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

#### Glimepiride

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la glimepiride è completamente assorbita dal tratto gastrointestinale (100%). Studi in soggetti sani con singole dosi orali e con dosi orali multiple in pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno evidenziato un significativo assorbimento di glimepiride entro 1 ora dalla somministrazione ed una  $C_{max}$  a circa 2,5 ore. Esiste una correlazione lineare tra la dose, la  $C_{max}$  e l'AUC.

##### Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa in soggetti sani il volume di distribuzione era 8,8 litri (113 ml/kg) e la clearance corporea totale era 47,8 ml/min. Il legame con le proteine era superiore a 99,5%.

##### Metabolismo

La glimepiride è metabolizzata completamente tramite biotrasformazione ossidativa sia dopo somministrazione endovenosa che per via orale. I metaboliti principali sono il cicloesil idrossi metil derivato (M1) ed il carbossil derivato (M2). CYP2C9 è coinvolto nella biotrasformazione della glimepiride a M1. M1 è successivamente metabolizzato ad M2 da uno o più enzimi citosolici. Nei modelli animali M1, ma non M2, possiede circa 1/3 dell'attività farmacologica rispetto al composto progenitore. Il significato clinico dell'attività di riduzione del glucosio di M1 non è chiaro.

##### Eliminazione

L'emivita di eliminazione della glimepiride varia circa da 5 a 8 ore. Quando  $^{14}$ C-glimepiride viene somministrata oralmente, circa il 60% della radioattività totale si ritrova nelle urine in sette giorni e M1 (prevalentemente) ed M2 rendono conto per l'80-90% di quanto ritrovato nelle urine. Circa il 40% della radioattività totale si ritrova nelle feci ed M1 e M2 (prevalentemente) rendono conto per circa il 70% di quanto si ritrova nelle feci. Non si è ritrovata traccia di glimepiride immodificata nelle urine o nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa nei pazienti, non è stata osservata una significativa escrezione biliare di glimepiride o del suo metabolita M1.

#### Popolazioni speciali

Sesso: dall'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone o glimepiride tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone o glimepiride.

Insufficienza epatica: dopo somministrazione di rosiglitazone in pazienti cirrotici con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B), la  $C_{max}$  e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente. Non sono stati condotti adeguati studi farmacocinetici con glimepiride in pazienti con insufficienza epatica. Pertanto AVAGLIM non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale: non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosiglitazone in pazienti con insufficienza renale o malattia renale allo stadio terminale in dialisi cronica. Non esistono dati sull'uso di glimepiride in pazienti in dialisi renale (vedere paragrafo 4.3).

Uno studio di titolazione con dose multipla condotto con glimepiride in 16 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed insufficienza renale con dosi variabili da 1 ad 8 mg al giorno per tre mesi ha evidenziato che tutti i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 22 ml/min presentavano un controllo adeguato dei loro livelli di glucosio usando un trattamento posologico pari a solo 1mg al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sugli animali con l'associazione AVAGLIM. I seguenti dati derivano da studi effettuati con rosiglitazone o glimepiride singolarmente.

#### *Rosiglitazone*

Effetti indesiderati di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale, sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati, inoltre, aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidinedioni.

Negli studi di tossicità riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedia ed avanzata della gestazione è risultata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Sempre nell'animale, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad una dose ben 200 volte superiore alla dose farmacologicamente attiva ha aumentato l'insorgenza di tumori multipli del colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e il rientro delle modifiche mutagene in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non si sono evidenziati tumori del colon in studi a vita con rosiglitazone in due specie di roditori.

#### *Glimepiride*

Effetti preclinici sono stati osservati solo ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, segno di scarso rilievo rispetto all'uso clinico o sono stati provocati dall'effetto farmacodinamico della sostanza (ipoglicemia). Ciò si basa su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, cancerogenesi e fertilità. Studi sullo sviluppo embrionico, pre e post natale hanno rilevato malformazioni oculari, anomalie scheletriche, aborti ed un'aumentata frequenza di morte fetale.

I risultati di tossicologia riproduttiva possono essere correlati all'azione farmacodinamica della glimepiride. La glimepiride è escreta nel latte dei ratti. Alte dosi somministrate ai ratti femmina che allattano causano ipoglicemia nella prole (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

4/4

#### Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato Tipo A

Ipromellosa (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Ossido di ferro nero (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister opaco (PVC/PVDC/alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 84 o 112 compresse. Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

27 Giugno 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVAGLIM 8mg/4mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene rosiglitazone maleato equivalente a 8 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride.

### Eccipienti

- contiene lattosio (circa 235 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di color rosso, biconvesse, a forma di triangolo arrotondato con inciso "GSK" su un lato e "8/4" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

AVAGLIM è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con insufficiente controllo glicemico con il dosaggio ottimale di sulfanilurea in monoterapia e per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni od intolleranza.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con AVAGLIM deve essere adattata al singolo paziente. Prima di iniziare la terapia con AVAGLIM deve essere effettuata una valutazione clinica appropriata per stabilire il rischio da parte del paziente di sviluppare ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

AVAGLIM deve essere assunto una volta al giorno immediatamente prima o durante il pasto (di solito il primo pasto principale della giornata). Se si dimentica di assumere una dose, la dose successiva non deve essere aumentata.

*Per pazienti non controllati in modo adeguato con glimepiride in monoterapia (tipicamente 4 mg). Si deve valutare la somministrazione concomitante prima di passare ad AVAGLIM. Se clinicamente appropriato, si deve valutare un cambio diretto dalla monoterapia con glimepiride ad AVAGLIM. La dose iniziale è 4 mg/die di rosiglitazone più 4 mg/die di glimepiride (somministrato come una compressa di AVAGLIM 4 mg/4 mg).*

*Pazienti incapaci di raggiungere un controllo glicemico con almeno metà della dose massima di altre sulfaniluree in monoterapia (eccetto cloropropamide, vedere paragrafo 4.4). Rosiglitazone 4 mg deve essere somministrato in concomitanza con la dose di sulfanilurea già assunta. Una volta che il controllo glicemico si sia stabilizzato con tali dosaggi, AVAGLIM può essere introdotto ad una dose iniziale di 4 mg di rosiglitazone/ 4 mg di glimepiride una volta al giorno.*

AVAGLIM può essere impiegato per sostituire l'associazione di sulfanilurea e rosiglitazone nella terapia orale duplice stabilizzata a patto che il paziente abbia raggiunto almeno metà della dose massima di sulfanilurea.

La dose del componente rosiglitazone può essere aumentata, se necessario, dopo 8 settimane. La massima dose giornaliera raccomandata è 8 mg di rosiglitazone/4 mg di glimepiride (somministrata come una compressa di AVAGLIM 8 mg/4 mg, una volta al giorno). Un aumento del componente rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela dopo un'analisi clinica appropriata per valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se insorgono sintomi di ipoglicemia, il paziente deve tornare alla terapia concomitante e modificare la dose di glimepiride come appropriato.

#### Anziani

A causa della potenzialità di ridotta funzionalità renale, l'inizio ed il mantenimento della terapia con AVAGLIM nei pazienti anziani devono essere effettuati sotto stretto controllo medico a causa di un'aumentata suscettibilità all'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti con insufficienza renale

Insufficienza renale di grado lieve e moderato (clearance della creatinina da 30 ad 80 ml/min):

- i pazienti che passano da terapie con sulfaniluree diverse dalla glimepiride ad AVAGLIM possono essere a rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Si consiglia un appropriato monitoraggio.

AVAGLIM è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere paragrafo 4.3)

#### Pazienti con insufficienza epatica

AVAGLIM è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Bambini ed adolescenti

AVAGLIM non è raccomandato per l'impiego nei bambini/adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati disponibili su sicurezza ed efficacia.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di AVAGLIM è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità a rosiglitazone, glimepiride, altre sulfaniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV)
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) (vedere paragrafo 4.4)
- insufficienza epatica
- grave insufficienza renale ad es. clearance della creatinina inferiore a 30ml/min (inclusa la dialisi renale)
- diabete insulino dipendente
- chetoacidosi diabetica o coma diabetico

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

AVAGLIM non è indicato per l'uso in combinazione con metformina e pertanto non deve essere usato in terapia orale tripla antidiabetica.

I seguenti paragrafi si riferiscono ad AVAGLIM o ai due principi attivi singoli (rosiglitazone e glimepiride).

#### Ipoglicemia

I pazienti trattati con AVAGLIM possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose (vedere paragrafo 4.8). E' consigliabile che pazienti trattati con terapia concomitante di rosiglitazone e clorpropamide non passino ad AVAGLIM dal momento che la clorpropamide ha una lunga emivita

che può aumentare il rischio di ipoglicemia. Se sono presenti fattori di rischio per l'ipoglicemia (inclusa insufficienza renale, basso peso corporeo, malnutrizione, co-somministrazione di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5), o se cambia lo stile di vita del paziente) può essere necessario tornare alla terapia concomitante e ridurre gradualmente la dose della glimepiride. Un passaggio all'insulina deve essere preso in considerazione durante situazioni di stress (ad es. trauma, operazioni chirurgiche, infezioni).

#### Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

I tiazolidinedioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosigitazione può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli trattati contemporaneamente con insulina, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. Rosigitazione deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

Insufficienza cardiaca è stata inoltre segnalata con maggior frequenza in pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca, edema ed insufficienza cardiaca sono stati inoltre riportati più frequentemente in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato. Particolare cautela si deve usare nei pazienti di età maggiore di 75 anni a causa della limitata esperienza in tale gruppo di pazienti. Poiché FANS e rosiglitazione sono associati a ritenzione di liquidi, la loro contemporanea somministrazione può aumentare il rischio di edema.

#### Associazione con insulina

Negli studi clinici nei quali rosiglitazione è stato utilizzato in associazione con insulina è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. Sia insulina che rosiglitazione sono entrambi associati a ritenzione di liquidi, e la loro somministrazione contemporanea può accrescere il rischio di edema e può incrementare il rischio di patologie cardiache ischemiche. L'insulina può essere somministrata in pazienti già in terapia con rosiglitazione solo in casi eccezionali e sotto stretta supervisione del medico.

#### Ischemia del Miocardio

Un'analisi retrospettiva su un pool di 42 studi clinici a breve termine indica che il trattamento con rosiglitazione può essere associato ad un incrementato rischio di eventi ischemici del miocardio. Comunque, complessivamente, i dati disponibili sul rischio di eventi ischemici sono inconcludenti (vedere paragrafo 4.8.). Ci sono limitati dati provenienti da studi clinici in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. Pertanto, a titolo di precauzione, non è raccomandato l'uso del rosiglitazione in questi pazienti, in particolare quelli con sintomi da ischemia miocardica.

#### Sindrome Coronarica Acuta (ACS)

I pazienti con ACS non sono stati valutati negli studi clinici controllati con rosiglitazione. Alla luce di un possibile sviluppo di insufficienza cardiaca in tali soggetti, la terapia con rosiglitazione non deve essere iniziata in pazienti con evento coronarico acuto e deve essere interrotta durante la fase acuta dell'evento stesso (vedere paragrafo 4.3).

#### Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante l'esperienza post-marketing con rosiglitazione si sono registrate rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosiglitazione in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici ( $ALT > 2,5$  volte il limite normale superiore). Pertanto, gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia con AVAGLIM in tutti i pazienti e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. Il trattamento con AVAGLIM non deve essere intrapreso in pazienti con un innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici ( $ALT > 2,5$  volte il limite normale superiore) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica. Se durante la terapia con rosiglitazione i livelli di ALT aumentano di oltre 3 volte il limite normale superiore, i livelli di tale enzima epatico devono essere rivalutati non appena possibile. Se i livelli di

ALT rimangono oltre 3 volte il limite normale superiore, il trattamento deve essere interrotto. Gli enzimi epatici devono essere controllati nel caso in cui un paziente manifesti sintomi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di natura non determinata, vomito, dolori addominali, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche. La decisione di mantenere il paziente in terapia con AVAGLIM in attesa degli esami di laboratorio deve essere guidata dal giudizio clinico. Il trattamento con il farmaco deve essere interrotto in caso di ittero.

#### Disturbi oculari

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

#### Pazienti con insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) possono avere un rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). Si consiglia un monitoraggio appropriato.

#### Donne in premenopausa anovulatoria

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in premenopausa. Benché negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.3) sia stato osservato uno squilibrio ormonale, non è stato rilevato nessun significativo effetto indesiderato associato a disturbi mestruali. In conseguenza di un miglioramento della sensibilità all'insulina, si può verificare una ripresa dell'ovulazione nelle pazienti anovulatorie a seguito della resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### Aumento di peso

Negli studi clinici con rosiglitazone si è evidenziato aumento di peso corporeo correlato alla dose, che risultava essere maggiore in caso di combinazione con insulina. Pertanto il peso deve essere attentamente controllato, tenuto conto del fatto che esso può essere dovuto a ritenzione di liquidi che, a sua volta, può essere associata ad insufficienza cardiaca.

#### Monitoraggio ematologico

Il trattamento con rosiglitazone è associato a riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti con bassi livelli di emoglobina prima dell'inizio della terapia, esiste un più elevato rischio di anemia durante il trattamento con AVAGLIM.

Durante il trattamento con AVAGLIM è richiesto un monitoraggio ematologico periodico (in particolare leucociti e piastrine).

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con carenza di G6PD può portare ad anemia emolitica. Dato che la glimepiride appartiene alla classe chimica delle sulfaniluree, deve essere usata con cautela nei pazienti con carenza di G6PD e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo non a base di sulfaniluree.

#### Patologie ossee

Studi a lungo termine dimostrano un aumento dell'incidenza delle fratture ossee nei pazienti, particolarmente nelle donne che assumono rosiglitazone (vedere paragrafo 4.8.). La maggior parte delle fratture interessa gli arti superiori e gli arti inferiori distali. Nelle donne l'aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e persiste nel trattamento a lungo termine. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.



#### Somministrazione con altri medicinali

Rosiglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (ad es. gemfibrozil) o induttori (ad es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8. Glimepiride deve essere usata con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (ad es. fluconazolo) o induttori (vedi paragrafo 4.5) dell'isoenzima CYP2C9. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di AVAGLIM nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia antidiabetica.

#### Intolleranza al lattosio

Le compresse di AVAGLIM contengono lattosio e quindi non devono essere somministrate a pazienti portatori di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o il malassorbimento del glucosio-galattosio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per AVAGLIM non sono stati condotti studi formali di interazione. Tuttavia l'uso concomitante dei principi attivi in pazienti durante gli studi clinici e nell'uso clinico esteso non ha evidenziato nessuna interazione inattesa. Le seguenti argomentazioni riflettono l'informazione disponibile sui singoli principi attivi (rosiglitazone e glimepiride).

#### *Rosiglitazone*

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone viene prevalentemente metabolizzato dall'isoenzima CYP2C8, mentre l'isoenzima CYP2C9 rappresenta soltanto una via metabolica secondaria.

Non sono attese interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori dell'isoenzima CYP2C9.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano anche influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione di rosiglitazone con farmaci antidiabetici orali quali metformina, glimepiride, glibenclamide e acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.

Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente significativa con digossina, con warfarin (substrato dell'isoenzima CYP2C9) con nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone (substrati dell'isoenzima CYP3A4), a seguito di somministrazione contemporanea di rosiglitazone.

#### *Glimepiride*

Se la glimepiride viene assunta in contemporanea con alcuni altri farmaci, si possono verificare aumenti e decrementi indesiderati nell'azione ipoglicemica della glimepiride. Pertanto, altri farmaci devono essere assunti solo se il medico ne è a conoscenza (o li ha prescritti).

La glimepiride è metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Il suo metabolismo è influenzato dalla somministrazione concomitante di induttori del CYP2C9 (ad es. rifampicina) o inibitori (ad es. fluconazolo).

Risultati da uno studio di interazione *in vivo* riportati in letteratura mostrano che l'AUC della glimepiride aumenta di circa 2 volte con il fluconazolo, uno dei più potenti inibitori del CYP2C9.

Sulla base dell'esperienza con glimepiride ed altre sulfaniluree vanno ricordate le seguenti interazioni.

Ad esempio con l'assunzione di uno dei seguenti farmaci può verificarsi un potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e pertanto, in alcuni casi, ipoglicemia:

fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone,  
insulina ed antidiabetici orali,  
metformina,  
salicilati e acido p-aminosalicilico,  
steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili,  
cloramfenicolo,  
anticoagulanti cumarinici,  
fenfluramina,  
fibrati,  
ACE inibitori,  
fluoxetina,  
allopurinolo,  
simpaticolitici,  
ciclo-, tro- e ifosfamidi,

sulfinpirazone,  
alcune sulfonamidi a lunga durata d'azione,  
tetraciline,  
inibitori delle MAO,  
antibiotici chinolonici,  
probenecid,  
miconazolo,  
pentossifillina (alte dosi parenterali),  
tritoqualina,  
fluconazolo.

Ad esempio con l'assunzione di uno dei seguenti farmaci può verificarsi un'attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e pertanto un incremento dei livelli di glucosio nel sangue:

estrogeni e progestinici,  
saluretici, diuretici tiazidici,  
agenti stimolanti della tiroide, glucocorticoidi,  
derivati fenotiazinici, clorpromazina,  
adrenalina e simpaticomimetici,  
acido nicotinico (alti dosaggi) e derivati dell'acido nicotinico,  
lassativi (uso a lungo termine),  
fenitoina, diazossido,  
glucagone, barbiturici e rifampicina,  
acetazolamide.

H<sub>2</sub> antagonisti, beta-bloccanti, clonidina e reserpina possono sia potenziare che attenuare l'effetto di riduzione del glucosio nel sangue.

I segni di controregolazione adrenergica fino all'ipoglicemia possono ridursi o scomparire sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici quali beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina.

L'assunzione di alcool può potenziare o attenuare l'azione ipoglicemica della glimepiride in modo imprevedibile.

La glimepiride può sia potenziare che attenuare l'effetto dei derivati cumarinici.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Per AVAGLIM non sono disponibili dati clinici o pre-clinici di esposizione in corso di gravidanza o allattamento al seno.

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di entrambi i principi attivi (rosiglitazone e

glimepiride) in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pertanto, AVAGLIM non deve essere usato in gravidanza e si raccomanda l'uso di insulina. Il trattamento con AVAGLIM deve essere interrotto se una paziente sta pianificando una gravidanza o si accorge di aver iniziato una gravidanza.

La presenza di rosigitazione e glimepiride è stata rilevata nel latte degli animali da laboratorio. Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al farmaco. Pertanto AVAGLIM non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, la possibilità di ipoglicemia deve essere considerata quando si valutino le capacità del paziente ad effettuare azioni che richiedano valutazione, abilità motorie o cognitive (ad es. guidare).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse per ciascun componente di AVAGLIM. Una reazione avversa viene elencata per l'associazione a dose fissa solo se non è già stata riportata per uno dei due componenti di AVAGLIM o se si è verificata con frequenza più alta di quanto riportato per un singolo componente.

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

Dati ottenuti da studi in doppio cieco confermano che il profilo di sicurezza di rosigitazione e glimepiride assunti contemporaneamente è simile al profilo combinato delle reazioni avverse dei due principi attivi. Dati limitati ottenuti con AVAGLIM sono coerenti con questo profilo di reazioni avverse combinate.

##### ***Rosigitazione***

###### Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosigitazione. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; e non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ .

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in una revisione di vari studi clinici che hanno coinvolto oltre 5000 pazienti trattati con rosigitazione. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosigitazione in monoterapia. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati provenienti da studi clinici con rosiglitazone.**

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento	
	Rosiglitazone in monoterapia	Rosiglitazone con sulfonilurea
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
anaemia	Comune	Comune
leucopenia		Comune
piastrinopenia		Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
ipercolesterolemia <sup>1</sup>	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune	Comune
iperlipemia	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune	Non comune
ipoglicemia		Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
capogiro*		Comune
<b>Patologie cardiache</b>		
insufficienza cardiaca <sup>2</sup>		Comune
ischemia cardiaca <sup>3*</sup>	Comune	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
stipsi	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
fratture ossee <sup>4</sup>	Comune	Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
edema	Comune	Molto comune

\*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

<sup>1</sup> E' stata riportata ipercolesterolemia in una percentuale fino a 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, o terapia orale duplice). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

<sup>2</sup> Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfonilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1% della terapia con sola insulina. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, uno studio controllato con placebo della durata di un anno ha dimostrato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con placebo.

<sup>3</sup> In un'analisi retrospettiva dei dati ricavati da un gruppo di 42 studi clinici a breve termine, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosigitazione, ovvero 2,00% verso 1,53% rispetto ai comparatori attivi combinati e a placebo [hazard ratio (HR) 1,30(intervallo di confidenza (CI) al 95 %: 1,004 – 1,69)]. Tale rischio è risultato maggiore quando rosigitazione veniva aggiunto a pazienti già in terapia con insulina e in pazienti che ricevevano nitrati per cardiopatia ischemica già nota. In un aggiornamento di questa analisi retrospettiva comprensivo di 10 ulteriori studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma che non erano disponibili al tempo dell'analisi iniziale, l'incidenza globale degli eventi tipicamente associati all'ischemia miocardica non risultava statisticamente diversa per rosigitazione con dieta 2,21% verso combinazioni di principi attivi e placebo 2,08%. [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. Nei risultati degli studi cardiovascolari prospettici (follow-up medio di 5,5 anni) gli endpoint primari di morte cardiovascolare o ospedalizzazione erano simili tra rosigitazione e gli altri confronti attivi [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)] Altri due studi clinici prospettici, controllati, randomizzati e a lungo termine (9620 pazienti, durata media dello studio >3 anni), che hanno confrontato rosigitazione con altri antidiabetici orali in commercio o con placebo, non hanno né confermato né escluso questo potenziale rischio di ischemia cardiaca. Complessivamente, i dati disponibili sul rischio di ischemia cardiaca non sono conclusivi.

<sup>4</sup> Studi a lungo termine mostrano un incremento dell'incidenza di fratture ossee nei pazienti, particolarmente pazienti di sesso femminile, che assumono rosigitazione. In uno studio in monoterapia, l'incidenza nelle pazienti di sesso femminile è stata di 9,3%, (2,7 pazienti su 100 anni paziente) verso 5,1%, (1,5 pazienti su 100 anni paziente) per metformina o 3,5%, (1,3 pazienti su 100 anni paziente) per glibenclamide. In un altro studio a lungo termine si è riscontrato un aumento dell'incidenza di fratture per soggetti nel gruppo in trattamento con rosigitazione nei confronti del gruppo di controllo attivo [8,3% vs 5,3%, Rapporto di rischio 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Il rischio di fratture sembra essere più elevato nelle donne rispetto al controllo [11,5% vs 6,3%, Rapporto di rischio 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], che nei maschi rispetto al controllo [5,3% vs 4,3%, Rapporto di rischio 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. Ulteriori dati sono necessari per determinare l'eventuale incremento di fratture nei maschi dopo più lunghi periodi di follow-up.. La maggior parte delle fratture sono riscontrate a carico degli arti superiori e distali inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosigitazione, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi relativi al sistema epato-biliare è stata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

#### Dati successivi all'immissione in commercio

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosigitazione. Le frequenze sono definite come: rare  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  e molto rare  $< 1/10.000$  inclusi casi isolati.

**Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio con rosigitazione.**

Reazioni avverse	Frequenza
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)</b>	
reazione anafilattica	Molto raro
<b>Patologie dell'occhio</b>	
edema maculare	Raro
<b>Patologie cardiache</b>	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici <sup>5</sup>	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)</b>	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

<sup>5</sup> Sono stati segnalati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. In casi molto rari è stato segnalato un esito fatale.

### ***Glimepiride***

Dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza sulla base dell'esperienza con glimepiride e altre sulfaniluree.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto rare ( $< 1/10.000$  inclusi casi isolati).

**Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con glimepiride identificate da dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.**

Reazioni avverse	Frequenze
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
agranulocitosi	Raro
granulocitopenia	Raro
pancitopenia	Raro
anemia emolitica	Raro
piastrinopenia	Raro
leucopenia	Raro
eritrocitopenia	Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario <sup>6</sup></b>	
vasculite allergica	Molto raro
reazioni di ipersensibilità <sup>7</sup>	Molto raro
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
ipoglicemia <sup>8</sup>	Molto comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
vomito	Molto raro
diarrea	Molto raro
nausea	Molto raro
tensione addominale	Molto raro
dolore addominale	Molto raro
disturbi addominali	Molto raro
<b>Patologie epatobiliari <sup>9</sup></b>	
epatite <sup>10</sup>	Molto raro
compromissione della funzione epatica (ad es. con colestasi ed ittero)	Molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>11</sup></b>	
fotosensibilizzazione	Molto raro
<b>Esami diagnostici</b>	
diminuzione del sodio sierico	Molto raro

<sup>6</sup> E' possibile allergia crociata con sulfaniluree, sulfonamidi o sostanze correlate.

<sup>7</sup> Reazioni lievi di ipersensibilità possono evolvere in reazioni gravi quali dispnea, caduta della pressione arteriosa e talvolta shock.

<sup>8</sup> Sulla base di quanto noto per le altre sulfaniluree l'ipoglicemia può essere prolungata. Raramente le reazioni ipoglicemiche possono verificarsi immediatamente e possono essere gravi e non sempre facili da correggere.

<sup>9</sup> Può verificarsi un aumento degli enzimi epatici.

<sup>10</sup> L'epatite può evolvere in insufficienza epatica.

<sup>11</sup> Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea quali prurito, eruzioni cutanea ed orticaria.

In particolare all'inizio del trattamento possono verificarsi disturbi transitori della vista, in seguito a variazioni dei livelli di glucosio ematico.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di AVAGLIM.

Riguardo al sovradosaggio nell'uomo, è disponibile un limitato numero di dati. Negli studi clinici sui volontari, rosiglitazone è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è stato ben tollerato.

Un sovradosaggio di sulfaniluree, inclusa glimepiride, può evolvere in grave ipoglicemia della durata da 12 a 72 ore che pone il paziente in condizioni a rischio per la vita e che può ripresentarsi dopo un apparente recupero. I sintomi possono insorgere fino a 24 ore dopo l'assunzione del farmaco. Si deve prendere in considerazione l'ospedalizzazione se appropriata.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, in funzione dello stato clinico del paziente. Rosiglitazone e glimepiride hanno entrambi un elevato legame proteico e pertanto è prevedibile che non vengano eliminati per emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione di farmaci orali ipoglicemizzanti; Codice ATC: A10BD04

AVAGLIM associa due agenti antidiabetici con meccanismi d'azione complementari nel migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni e glimepiride, appartenente alla classe delle sulfaniluree.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le sulfaniluree agiscono principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule  $\beta$  pancreatiche funzionanti. Uno studio di confronto tra AVAGLIM e rosiglitazone o glimepiride in monoterapia ha evidenziato un beneficio crescente nel controllo della glicemia con l'associazione fissa rispetto alla monoterapia. Non si sono osservati nuovi segnali di sicurezza. Il programma di studio clinico a supporto della combinazione in dose fissa ha messo a confronto soltanto rosiglitazone e glimepiride rispetto alla monoterapia con glimepiride e non alla monoterapia con altre sulfaniluree.

#### *Rosiglitazone*

Rosiglitazone è un agonista selettivo del recettore nucleare PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci antidiabetici della classe dei tiazolidinedioni. Rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di tessuto adiposo, muscolatura scheletrica e fegato.

L'attività anti-iperglicemizzante di rosiglitazone è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosiglitazone ha preservato la funzionalità delle cellule  $\beta$ , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosiglitazone non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR $\gamma$  umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

In studi clinici, l'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato con la riduzione della glicemia sia a digiuno che post-prandiale.



Rosiglitazone è stato associato ad un aumento di peso corporeo. Studi sul meccanismo d'azione hanno dimostrato che l'aumento di peso era dovuto principalmente ad aumento del grasso sottocutaneo, con riduzione sia di quello viscerale che di quello intra-epatico.

In accordo con il meccanismo d'azione, rosiglitazone ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato a significative diminuzioni degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia orale duplice di rosiglitazone con una sulfanilurea o con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Un più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

"ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) è uno studio controllato multicentrico, in doppio cieco della durata di 4-6 anni (durata mediana di 4 anni), in cui il trattamento con rosiglitazone alle dosi da 4 a 8 mg/die è stato confrontato con metformina (da 500 mg a 2000 mg/die) e glibenclamide (da 2,5 a 15 mg/die) in 4351 pazienti naive al trattamento farmacologico con diagnosi recente ( $\leq 3$  anni) di diabete di tipo 2. Il trattamento con rosiglitazone ha ridotto significativamente il rischio di raggiungere il fallimento della monoterapia (FPG $>10,0$  mmol/L) del 63% rispetto a glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e del 32% rispetto a metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante il corso dello studio (fino a 72 settimane di trattamento). Questo si traduce in una incidenza cumulativa del 10,3% del fallimento della terapia per rosiglitazone, del 14,8% per metformina e del 23,3% per glibenclamide di pazienti trattati. Complessivamente, il 43%, il 47%, e il 42% dei soggetti rispettivamente trattati con rosiglitazone, glibenclamide e metformina sono usciti dallo studio per ragioni diverse dal fallimento della monoterapia. L'impatto di queste osservazioni nella progressione della malattia o sui risultati microvascolari o macrovascolari non è stato determinato (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, gli eventi avversi osservati sono coerenti con il profilo degli eventi avversi già noti dei trattamenti in uso, incluso l'aumento di peso con rosiglitazone. E' stato osservato un aumento di incidenza di fratture ossee nelle donne che assumono rosiglitazone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)."

Lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) è uno studio allargato (4447 soggetti), "in aperto", prospettico, controllato (media follow-up 5,5 anni) nel quale i pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina o sulfanilurea sono stati randomizzati ad associare rosiglitazone o metformina o sulfanilurea. La durata media del diabete in questi pazienti era di circa 7 anni. L'endpoint primario aggiudicato era l'ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (che includono ospedalizzazione per infarto) o morte cardiovascolare. Le dosi medie alla fine del trattamento randomizzato sono mostrate nella tabella seguente:

Trattamento randomizzato†	Dose media (DS) alla fine del trattamento randomizzato
Rosiglitazone (o SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurea (background metformina)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformina (background sulfanilurea)	1995,5 (682,6) mg

\*Simili dosi effettive relative (approssimativamente mezza dose massima) per altre sulfaniluree (glibenclamide e glicazide).

†Pazienti che assumevano il trattamento designato come randomizzato in combinazione con il corretto trattamento di background a con i dati disponibili.

Non sono state osservate differenze nel numero di eventi aggiudicati come endpoint primari per rosiglitazone (321/2220) verso l'attivo di controllo (323/2227) (HR0,99, CI 0,85-1,16), incontrando i

criteri pre-definiti di non inferiorità di 1,20 (non inferiorità  $p=0,02$ ). Gli HR e CI per gli endpoints chiave secondari erano: tutte le cause di morte (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio, stroke) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), morte cardiovascolare (HR 0,84, CI 0,59-1,18), infarto miocardico acuto (HR 1,14, CI 0,80-1,63) e stroke (HR 0,72, CI 0,49-1,06). In un sottostudio a 18 mesi, add-on di rosiglitazone in terapia duplice è risultato non inferiore alla combinazione di sulfanilurea + metformina per abbassare HbA1c. Nell'analisi finale a 5 anni, è stata registrata una riduzione media rispetto al basale di HbA1c dello 0,14% per pazienti con rosiglitazone aggiunto a metformina verso un aumento dello 0,17% per pazienti che assumevano sulfanilurea aggiunta a metformina durante il trattamento con terapia in combinazione duplice randomizzata ( $p<0,0001$  tra i trattamenti). È stata registrata una riduzione media di HbA1c dello 0,24% per pazienti che prendevano rosiglitazone aggiunto a sulfanilurea, verso una riduzione di HbA1c dello 0,10% per pazienti che prendevano metformina aggiunta a sulfanilurea, ( $p=0,0083$  tra i trattamenti). Ci sono stati significativi aumenti di scompenso cardiaco (fatali e non fatali) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) e fratture ossee (Rapporto di Rischio 1,57, CI 1,26-1,97) nel gruppo di trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Un totale di 564 pazienti, corrispondenti al 12,3% dei pazienti del gruppo rosiglitazone e al 13% dei pazienti di controllo sono stati ritirati dal follow-up cardiovascolare, questi rappresentano il 7,2% dei pazienti anno persi per eventi cardiovascolari ed il 2% di pazienti anno persi per tutte le cause di mortalità.

### *Glimepiride*

La glimepiride è una sostanza ipoglicemizzante orale appartenente al gruppo delle sulfaniluree. Essa può essere impiegata nel diabete mellito non insulino-dipendente. La glimepiride agisce principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule  $\beta$  pancreatiche. Come per le altre sulfaniluree questo effetto è il risultato di una aumentata risposta delle cellule  $\beta$  pancreatiche allo stimolo fisiologico del glucosio. Inoltre, la glimepiride sembra possedere pronunciati effetti extrapancreatici ipotizzati anche per altre sulfaniluree.

Le sulfaniluree regolano la secrezione di insulina bloccando i canali del potassio ATP-dipendenti situati nelle membrane delle cellule beta. La chiusura dei canali del potassio induce la depolarizzazione delle cellule beta col risultato - a seguito dell'apertura del canale del calcio - di un aumentato afflusso di calcio nelle cellule. Questo determina liberazione di insulina per esocitosi.

La glimepiride si lega, con un alto tasso di scambio, alle proteine della membrana delle cellule beta collegate con il canale del potassio ATP-dipendente ma con sito di legame diverso da quello usuale per le sulfaniluree.

Gli effetti extrapancreatici includono un'aumentata sensibilità dei tessuti periferici per l'insulina e una riduzione di assorbimento della stessa da parte del fegato.

La glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nella membrana plasmatica delle cellule muscolari e del tessuto adiposo col risultato finale di una stimolazione dell'uptake di glucosio.

La glimepiride aumenta l'attività della glicosil-fosfatidilinositolo-fosfolipasi C specifica che può essere correlata alla lipogenesi e glicogenesi indotte dal farmaco in cellule adipose e muscolari isolate.

La glimepiride inibisce la produzione del glucosio nel fegato aumentando la concentrazione intracellulare del fruttosio 2,6-bisfosfato che, a sua volta, inibisce la gluconeogenesi.

La dose orale minima efficace è di circa 0,6 mg. L'effetto della glimepiride è dose-dipendente e riproducibile. La risposta fisiologica in acuto ad un esercizio fisico, ovvero la riduzione di secrezione di insulina, è mantenuta durante il trattamento con glimepiride.

Non sono state notate significative differenze degli effetti, a prescindere dal fatto che il farmaco venga assunto 30 minuti prima o immediatamente prima di un pasto. Nei pazienti diabetici si può ottenere un buon controllo metabolico per 24 ore con una singola dose giornaliera.

Sebbene il metabolita idrossilico della glimepiride causi una piccola ma significativa riduzione del glucosio sierico, esso è responsabile soltanto per una minima parte dell'effetto finale del farmaco.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### AVAGLIM

Singole dosi orali di glimepiride in 14 volontari sani adulti non hanno mostrato un effetto clinico significativo sulla farmacocinetica allo stato stazionario di rosiglitazone. Dopo somministrazione di dosi ripetute di rosiglitazone per otto giorni in soggetti adulti sani non si è osservata alcuna riduzione clinicamente significativa nella AUC e  $C_{max}$  della glimepiride.

In uno studio di bioequivalenza in condizioni di digiuno, AUC e  $C_{max}$  di rosiglitazone e AUC di glimepiride in seguito a singolo dosaggio di una compressa di associazione di 4mg/4mg erano bioequivalenti alla somministrazione concomitante di rosiglitazone 4 mg e glimepiride 4 mg.

A stomaco pieno, la velocità ed il grado di assorbimento della combinazione di rosiglitazone-glimepiride 4 mg/4 mg si sono dimostrati equivalenti alla somministrazione concomitante di 4 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride. La somministrazione dell'associazione di 4mg/4mg con del cibo ha portato ad un aumento dell'esposizione a glimepiride se confrontata con quanto osservato con la somministrazione a digiuno.

L'  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  della glimepiride sono aumentate in media rispettivamente del 30%, 19% e 55%. Per rosiglitazone i valori di  $C_{max}$  sono diminuiti del 32% circa in associazione con il cibo.

L' AUC e  $C_{max}$  della glimepiride sono aumentate proporzionalmente alla dose in seguito a somministrazione di rosiglitazone- glimepiride 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg e 4 mg/4 mg.

I seguenti paragrafi riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli componenti di AVAGLIM.

#### Rosiglitazone

##### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della  $C_{max}$  (circa 20-28%) e un ritardo della  $t_{max}$  (circa. 1,75 ore) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

##### Distribuzione

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 litri nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

##### Metabolismo

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non si può escludere che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non costituisce motivo di preoccupazione riguardo a particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata.

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Dato che non sussiste una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, esiste scarsa probabilità di significative interazioni metaboliche con sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del citocromo P450. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

#### Eliminazione

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è di circa 3 litri/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 ore. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inatteso accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. Esso viene escreto principalmente per via urinaria, essendo i due terzi circa della dose eliminati attraverso questa via, mentre l'eliminazione fecale rende conto di circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 ore, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

#### Glimepiride

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la glimepiride è completamente assorbita dal tratto gastrointestinale (100%). Studi in soggetti sani con singole dosi orali e con dosi orali multiple in pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno evidenziato un significativo assorbimento di glimepiride entro 1 ora dalla somministrazione ed una  $C_{max}$  a circa 2,5 ore. Esiste una correlazione lineare tra la dose, la  $C_{max}$  e l'AUC.

##### Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa in soggetti sani il volume di distribuzione era 8,8 litri (113 ml/kg) e la clearance corporea totale era 47,8 ml/min. Il legame con le proteine era superiore a 99,5%.

##### Metabolismo

La glimepiride è metabolizzata completamente tramite biotrasformazione ossidativa sia dopo somministrazione endovenosa che per via orale. I metaboliti principali sono il cicloesil idrossi metil derivato (M1) ed il carbossil derivato (M2). CYP2C9 è coinvolto nella biotrasformazione della glimepiride a M1. M1 è successivamente metabolizzato ad M2 da uno o più enzimi citosolici. Nei modelli animali M1, ma non M2, possiede circa 1/3 dell'attività farmacologica rispetto al composto progenitore. Il significato clinico dell'attività di riduzione del glucosio di M1 non è chiaro.

##### Eliminazione

L'emivita di eliminazione della glimepiride varia circa da 5 a 8 ore. Quando  $^{14}$ C-glimepiride viene somministrata oralmente, circa il 60% della radioattività totale si ritrova nelle urine in sette giorni e M1 (prevalentemente) ed M2 rendono conto per l'80-90% di quanto ritrovato nelle urine. Circa il 40% della radioattività totale si ritrova nelle feci ed M1 e M2 (prevalentemente) rendono conto per circa il 70% di quanto si ritrova nelle feci. Non si è ritrovata traccia di glimepiride immodificata nelle urine o nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa nei pazienti, non è stata osservata una significativa escrezione biliare di glimepiride o del suo metabolita M1.

#### Popolazioni speciali

Sesso: dall'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone o glimepiride tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone o glimepiride.

Insufficienza epatica: dopo somministrazione di rosiglitazone in pazienti cirrotici con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B), la  $C_{max}$  e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente. Non sono stati condotti adeguati studi farmacocinetici con glimepiride in pazienti con insufficienza epatica. Pertanto AVAGLIM non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale: non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosiglitazone in pazienti con insufficienza renale o malattia renale allo stadio terminale in dialisi cronica. Non esistono dati sull'uso di glimepiride in pazienti in dialisi renale (vedere paragrafo 4.3).

Uno studio di titolazione con dose multipla condotto con glimepiride in 16 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed insufficienza renale con dosi variabili da 1 ad 8 mg al giorno per tre mesi ha evidenziato che tutti i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 22 ml/min presentavano un controllo adeguato dei loro livelli di glucosio usando un trattamento posologico pari a solo 1mg al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sugli animali con l'associazione AVAGLIM. I seguenti dati derivano da studi effettuati con rosiglitazone o glimepiride singolarmente.

#### *Rosiglitazone*

Effetti indesiderati di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale, sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati, inoltre, aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidinedioni.

Negli studi di tossicità riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedia ed avanzata della gestazione è risultata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Sempre nell'animale, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad una dose ben 200 volte superiore alla dose farmacologicamente attiva ha aumentato l'insorgenza di tumori multipli del colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e il rientro delle modifiche mutagene in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non si sono evidenziati tumori del colon in studi a vita con rosiglitazone in due specie di roditori.

#### *Glimepiride*

Effetti preclinici sono stati osservati solo ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, segno di scarso rilievo rispetto all'uso clinico o sono stati provocati dall'effetto farmacodinamico della sostanza (ipoglicemia). Ciò si basa su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, cancerogenesi e fertilità. Studi sullo sviluppo embrionico, pre e post natale hanno rilevato malformazioni oculari, anomalie scheletriche, aborti ed un'aumentata frequenza di morte fetale.

I risultati di tossicologia riproduttiva possono essere correlati all'azione farmacodinamica della glimepiride. La glimepiride è escreta nel latte dei ratti. Alte dosi somministrate ai ratti femmina che allattano causano ipoglicemia nella prole (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

**8/4**

#### Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato Tipo A

Ipromellosa (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato.

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Ossido di ferro rosso (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister opaco (PVC/PVDC/alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 84 o 112 compresse. Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

27 Giugno 2006

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**



## **A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

- **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di Farmacovigilanza*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 7.2 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

*Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan - RMP)*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 4 del RMP incluso nel modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
  - entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

#### **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO****IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVAGLIM 4 mg/4 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone/glimepiride

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene rosiglitazone maleato pari a 4 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compresse rivestite con film

14 compresse  
28 compresse  
56 compresse  
84 compresse  
112 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Usare solo come indicato dal medico curante  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

avaglim 4 mg/4 mg

<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O STRIP</b>
---

<b>BLISTER</b>
----------------

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

AVAGLIM 4 mg/4 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone/glimepiride

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

SmithKline Beecham Ltd

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lotto

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

### IMBALLAGGIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVAGLIM 8 mg/4 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone/glimepiride

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene rosiglitazone maleato pari a 8 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse rivestite con film

14 compresse  
28 compresse  
56 compresse  
84 compresse  
112 compresse

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale  
Usare solo come indicato dal medico curante  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

avaglim 8 mg/4 mg



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O STRIP****BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVAGLIM 8 mg/4 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone/glimepiride

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham Ltd

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**AVAGLIM 4 mg/4 mg compresse rivestite con film**  
**AVAGLIM 8 mg/4 mg compresse rivestite con film**  
rosiglitazone/glimepiride

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- **Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.**
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- **Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.**

### **Contenuto di questo foglio:**

1. **Che cos'è Avaglim e a che cosa serve**
2. **Prima di prendere Avaglim**
3. **Come prendere Avaglim**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Avaglim**
6. **Altre informazioni**

## **1. CHE COS'È AVAGLIM E A CHE COSA SERVE**

**Le compresse di Avaglim sono una combinazione di due differenti medicinali** denominati *rosiglitazone* e *glimepiride*. Questi due medicinali sono usati per il trattamento del **diabete di tipo 2**.

Le persone affette da diabete di tipo 2 non producono insulina a sufficienza (un ormone che controlla i livelli di zucchero nel sangue), oppure non rispondono in modo normale all'insulina prodotta dal loro corpo. Rosiglitazone e glimepiride agiscono insieme così il suo corpo fa un miglior uso dell'insulina che produce, e ciò aiuta a ridurre lo zucchero nel sangue ad un livello normale.

## **2. PRIMA DI PRENDERE AVAGLIM**

Per aiutare la gestione del diabete, è importante sia seguire ogni consiglio sulla dieta e sullo stile di vita che il medico le ha raccomandato, sia prendere Avaglim.

### **Non prenda Avaglim:**

- **se è allergico (ipersensibile)** al rosiglitazone, glimepiride o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Avaglim (*elencati al paragrafo 6*), o ad altri medicinali denominati sulfaniluree (come *glibenclamide*) o sulfonamidi
  - **se ha avuto un attacco di cuore o un'angina grave**, che sono stati trattati in ospedale
  - **se ha un'insufficienza cardiaca**, o ha avuto un'insufficienza cardiaca in passato
  - **se ha una malattia del fegato**
  - **se ha avuto chetoacidosi diabetica** (una complicanza del diabete con rapida perdita di peso, nausea o vomito)
  - **se ha gravi problemi renali**
  - **se è affetto da diabete di tipo 1** – questo necessita di un differente trattamento.
- ➔ **Verifichi con il medico se pensa che uno di questi casi la riguardi. Non prenda Avaglim.**

## **Faccia particolare attenzione con Avaglim**

**Avaglim non è raccomandato in soggetti di età inferiore a 18 anni**, poichè la sicurezza e l'efficacia non sono note.

**Se le è stata diagnosticata l'angina** (dolore al petto), o malattia arteriosa periferica (ridotto flusso di sangue alle gambe):

➔ **Verifichi con il medico**, dato che Avaglim può non essere adatto a lei.

**Anemia emolitica:** Se è affetto da una condizione ereditaria in cui i suoi globuli rossi non producono abbastanza enzima G6PD, Avaglim può causare una distruzione troppo veloce dei suoi globuli rossi (*anemia emolitica*).

➔ **Informi il medico** se presenta questa condizione, dato che Avaglim può non essere adatto a lei.

## **Condizioni cui prestare attenzione**

Avaglim e altri medicinali per il diabete possono peggiorare alcune condizioni preesistenti, o causare gravi effetti indesiderati. Mentre prende Avaglim, deve prestare attenzione ad alcuni sintomi al fine di ridurre il rischio di possibili problemi. Vedere *“Condizioni cui prestare attenzione” al paragrafo 4.*

## **L'ovulazione può riprendere**

Le donne che non sono fertili a causa di situazioni che interessano le loro ovaie (quale la *Sindrome dell'Ovaio Policistico*), possono riprendere nuovamente l'ovulazione quando iniziano ad assumere Avaglim. Se questo la riguarda, per evitare la possibilità di una gravidanza non desiderata utilizzi un metodo contraccettivo appropriato (*vedere “Gravidanza e allattamento al seno” più avanti nel paragrafo 2*).

## **Dovrà fare regolarmente l'esame del sangue**

Avaglim può provocare una riduzione di alcuni tipi di cellule del sangue. Il medico deve sottoporla con regolarità all'esame del sangue mentre assume Avaglim.

## **Il funzionamento dei suoi reni deve essere controllato**

Se lei ha una malattia renale, o un'età maggiore di 65 anni, il funzionamento dei suoi reni deve essere controllato mentre assume Avaglim.

## **Assunzione di Avaglim con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, o se è in procinto di assumere nuovi medicinali. Questo include i medicinali a base di erbe e altri medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica.

Molti medicinali (o alcolici) possono influenzare il modo in cui Avaglim controlla la quantità di zucchero nel suo sangue. I livelli di zucchero nel suo sangue possono diventare troppo alti o troppo bassi (*vedere “Basso livello di zucchero nel sangue” al paragrafo 4*). Alcuni dei medicinali che con maggiore probabilità fanno questo effetto, sono:

- gemfibrozil (impiegato per **abbassare il colesterolo**)
- rifampicina (impiegata per il trattamento della **tubercolosi** e di altre infezioni)
- fluconazolo (impiegato per il trattamento di **infezioni fungine**)

➔ **Informi il medico o il farmacista** se crede che Avaglim non stia funzionando come dovrebbe, in particolare se sta assumendo altri medicinali. Potrebbe essere necessario modificarne il dosaggio o cambiare gli altri medicinali che sta assumendo.

Alcuni medicinali usati per trattare l'**ipertensione** (come i beta-bloccanti, clonidina, guanetidina o reserpina) possono renderla meno cosciente dei segnali di un basso livello di zucchero nel sangue (sudorazione, battito cardiaco veloce e irregolare).

➔ **Controllare i suoi livelli di zucchero nel sangue** con regolarità è particolarmente importante se assume uno qualsiasi di questi medicinali, **anche se si sente bene**

Avaglim può anche potenziare o attenuare gli effetti di alcuni medicinali usati per **prevenire la formazione di coaguli nel sangue** (anticoagulanti come warfarin).

➔ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo degli anticoagulanti.

#### **Gravidanza e allattamento al seno**

- **Avaglim non è raccomandato il gravidanza.** Se lei è incinta o potrebbe esserlo, informi il medico.
- **Non allatti al seno** mentre assume Avaglim. I suoi componenti possono passare nel latte materno e nuocere al bambino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Avaglim può darle vertigini o abbassare il livello di zucchero nel suo sangue ad un livello inferiore al normale (*vedere “Basso livello di zucchero nel sangue” al paragrafo 4*).

➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** a meno che non si senta bene

#### **Avaglim contiene lattosio**

Le compresse di Avaglim contengono una piccola quantità di lattosio. I pazienti che sono intolleranti al lattosio o che hanno rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, la deficienza di Lapp lattasi, o malassorbimento del glucosio-galattosio **non devono assumere questo medicinale**.

### **3. COME PRENDERE AVAGLIM**

Prenda sempre le compresse di Avaglim seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non ne prenda una quantità maggiore rispetto alla dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Quanto prenderne**

**La dose di partenza abituale** è una compressa combinata (4 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride), assunta una volta al giorno.

Dopo circa 8 settimane il medico può ritenere necessario aumentarle la dose. La dose massima è una compressa combinata di 8 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride, assunta una volta al giorno.

#### **Come assumerlo**

**Deglutire le compresse con un po' di acqua.**

**È preferibile assumere Avaglim con del cibo**, o subito prima di mangiare, di solito in corrispondenza del suo primo pasto principale della giornata.

Prenda le compresse ogni giorno circa alla stessa ora tutti i giorni e segua ogni consiglio sulla dieta che le ha dato il medico.

#### **Se prende più Avaglim di quanto deve**

Se prende accidentalmente troppe compresse, contatti il medico o il farmacista. Può rischiare che il livello di zucchero nel suo sangue sia basso e necessitare di un trattamento ospedaliero.

#### **Se dimentica di prendere Avaglim**

Non prenda compresse in più per compensare la dose dimenticata. Si limiti a prendere la dose successiva alla solita ora.

#### **Non smetta di prendere Avaglim**

Prenda Avaglim per tutto il tempo che le raccomanda il medico. Se interrompe il trattamento con Avaglim, il livello di zucchero nel suo sangue non sarà più sotto controllo, e lei potrebbe non sentirsi bene. Informi il medico se vuole interrompere il trattamento.

#### 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Avaglim può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Condizioni cui prestare attenzione

**Reazioni allergiche:** queste sono molto rare nei soggetti che assumono Avaglim. I segni comprendono:

- eruzione cutanea che provoca prurito (*orticaria*)
- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), con difficoltà respiratorie
- collasso.

➔ **Si rivolga al medico immediatamente** se presenta uno di questi sintomi. **Smetta di prendere Avaglim**

**Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca:** Avaglim può causarle ritenzione d'acqua (*ritenzione di liquidi*) che comporta gonfiore e aumento di peso. I liquidi corporei in eccesso possono peggiorare alcuni problemi cardiaci preesistenti o portare ad insufficienza cardiaca. Questo è più probabile se sta anche assumendo altri medicinali per il diabete quali l'insulina, se ha problemi renali, o se ha più di 65 anni. **Controlli il suo peso regolarmente; se aumenta rapidamente informi il medico.** I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono:

- respiro corto, risvegli notturni con il respiro corto
- sensazione di stanchezza dopo una leggera attività fisica come camminare
- rapido aumento di peso
- caviglie o piedi gonfi.

➔ **Informi il medico il più presto possibile** se ha uno di questi sintomi – sia per la prima volta, sia se questi peggiorano.

**Basso livello di zucchero nel sangue (*ipoglicemia*):** Alcune condizioni possono aumentare la probabilità che lei abbia un basso livello di zucchero nel sangue mentre prende Avaglim. Queste comprendono:

- assumere altri medicinali per il trattamento del diabete
- malattia renale
- basso peso corporeo o dieta inadeguata
- situazioni di stress (quali trauma, intervento chirurgico o infezioni)

I sintomi precoci di un basso livello di zucchero nel sangue sono:

- tremore, sudorazione, svenimento
- nervosismo, palpitazioni
- appetito.

La gravità può aumentare e portare ad uno stato confusionale e perdita di coscienza.

➔ **Informi il medico il prima possibile** se presenta questi sintomi. Può essere necessario ridurre la dose dei suoi medicinali.

**Problemi al fegato:** Prima di cominciare a prendere Avaglim dovrà sottoporsi ad un esame del sangue per controllare la funzionalità del suo fegato. Questo controllo può dover essere ripetuto ad intervalli regolari. I segni di problemi al fegato possono essere:

- nausea e vomito
- dolore di stomaco (*addominale*)
- perdita di appetito
- urina di colore scuro

➔ **Informi il medico il prima possibile** se presenta questi sintomi.

**Problemi agli occhi:** Il rigonfiamento della retina nella parte posteriore dell'occhio che può causare un offuscamento della vista (*edema maculare*) può essere un problema per i soggetti affetti da diabete. In rare occasioni si sono verificati nuovi casi o un peggioramento dei casi già esistenti di edema maculare nelle persone in cura con Avaglim e medicinali simili.

➔ **Parli con il medico** di qualsiasi preoccupazione in merito alla sua vista.

**Fratture ossee:** Nei soggetti affetti da diabete si possono verificare fratture ossee. La probabilità che questo accada può essere maggiore nella popolazione, particolarmente nelle donne che assumono rosigitazione per più di un anno. Le fratture più frequenti si verificano ai piedi, alle mani e alle braccia.

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

Questi possono interessare **più di 1 soggetto ogni 10** persone:

- livello di zucchero nel sangue più basso del normale (*ipoglicemia*)
- gonfiore (*edema*) dovuto a ritenzione di liquidi.

#### **Effetti indesiderati comuni**

Questi possono interessare **fino a 1 soggetto ogni 10** persone:

- dolore al petto (*angina*)
- insufficienza cardiaca
- fratture ossee
- aumento di peso, aumento dell'appetito
- capogiro
- stipsi
- riduzione della conta ematica (*anemia*), basso numero di globuli bianchi (*leucopenia*) e di cellule del sangue necessarie per la coagulazione (*trombocitopenia*)
- piccoli incrementi di colesterolo nel sangue, aumentata quantità di grassi nel sangue

#### **Effetti indesiderati rari**

Questi possono interessare **fino a 1 soggetto ogni 1.000** persone:

- liquido nei polmoni (*edema polmonare*) che provoca mancanza di respiro
- rigonfiamento della retina nella parte posteriore dell'occhio (*edema maculare*)
- riduzione del numero di globuli rossi, o di un tipo di globuli bianchi (*granulocitopenia*) che può aggravarsi (*agranulocitosi*), riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue (*pancitopenia*)
- mal funzionamento del fegato (*aumento degli enzimi epatici*).

#### **Effetti indesiderati molto rari**

Questi possono interessare **fino a 1 soggetto ogni 10.000** persone:

- reazioni allergiche, infiammazione dei vasi sanguigni (*vasculite allergica*)
- aumentata sensibilità al sole che provoca eruzione cutanea
- infiammazione del fegato (*epatite*), colorazione gialla della pelle (*itterizia*)
- rapido ed eccessivo aumento di peso dovuto a ritenzione di liquidi
- dolore allo stomaco, gonfiore di stomaco, nausea, vomito o diarrea
- diminuzione della quantità di sodio nel sangue.

#### **Se presenta questi effetti indesiderati**

➔ **Informi il medico o il farmacista** se uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati si aggrava o la preoccupa, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

## **5. COME CONSERVARE AVAGLIM**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Avaglim dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### **Cosa contiene Avaglim**

I principi attivi sono rosiglitazone e glimepiride. Le compresse di Avaglim sono presenti in diversi dosaggi. Ciascuna compressa contiene 4 mg o 8 mg di rosiglitazone e 4 mg di glimepiride.

Gli eccipienti sono: sodio amido glicolato (Tipo A), ipromellosa (E464), cellulosa microcristallina (E460), lattosio monoidrato, magnesio stearato, titanio diossido (E171), macrogol 400, ossido di ferro nero e/o rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Avaglim e contenuto della confezione**

Le compresse di **Avaglim 4 mg/4 mg** sono rosa, a forma di triangolo arrotondato e con impresso "gsk" su un lato e "4/4" sull'altro lato.

Le compresse di **Avaglim 8 mg/4 mg** sono rosse, a forma di triangolo arrotondato e con impresso "gsk" su un lato e "8/4" sull'altro lato.

Le compresse sono fornite in blister contenenti 14, 28, 56, 84 o 112 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni o dosaggi siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:** SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

**Produttore:** Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.



Per ulteriori informazioni su Avaglim, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.