

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAGLIM 4 mg/4 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza:

- zawiera laktozę (około 104 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, trójkątne, zaokrąglone tabletki z wytłoczonym napisem „gsk” na jednej stronie i „4/4” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AVAGLIM jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2. u pacjentów, u których nie można uzyskać zadowalającej kontroli glikemii podczas stosowania pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii, i nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem AVAGLIM powinno być dostosowywane dla każdego pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem AVAGLIM należy dokonać właściwej oceny klinicznej, czy nie występuje ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Preparat AVAGLIM należy przyjmować raz na dobę, krótko przed posiłkiem lub w trakcie posiłku (zwykle pierwszego głównego posiłku w ciągu dnia). W przypadku pominięcia dawki nie wolno zwiększać kolejnej dawki.

Pacjenci z niezadowalającą kontrolą glikemii podczas monoterapii glimepirydem (zwykle 4 mg/dobę). Przed rozpoczęciem podawania preparatu AVAGLIM należy rozważyć terapię skojarzoną. W przypadkach uzasadnionych klinicznie można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie preparatu AVAGLIM. Dawka początkowa to 4 mg rozyglitazonu na dobę i 4 mg glimepirydu na dobę (co odpowiada jednej tabletce preparatu AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Pacjenci z niezadowalającą kontrolą glikemii podczas stosowania w monoterapii co najmniej połowy maksymalnej dawki innej pochodnej sulfonilomocznika (z wyjątkiem chlorpropamidu, patrz punkt 4.4). Do aktualnie stosowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika należy dołączyć dawkę 4 mg rozyglitazonu. Po uzyskaniu stabilizacji glikemii podczas tak prowadzonego leczenia można rozpocząć stosowanie preparatu AVAGLIM w dawce początkowej 4 mg rozyglitazonu/4 mg glimepirydu raz na dobę.

AVAGLIM można stosować w celu zastąpienia terapii skojarzonej pochodną sulfonilomocznika i rozyglitazonem u pacjentów leczonych dwoma lekami, jeśli otrzymywali co najmniej połowę maksymalnej dawki pochodnej sulfonilomocznika.

W przypadku takiej potrzeby dawkę rozyglitazonu można zwiększyć po 8 tygodniach. Maksymalna, zalecana dawka to 8 mg rozyglitazonu/4 mg glimepirydu (co odpowiada jednej tabletkie preparatu AVAGLIM 8 mg/4 mg, raz na dobę). Podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę należy zachować ostrożność i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

W przypadku wystąpienia objawów hipoglikemii należy powrócić do uprzednio stosowanego leczenia skojarzonego i odpowiednio dostosować dawkę glimepirydu.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na możliwość upośledzenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, leczenie preparatem AVAGLIM należy rozpoczynać i prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min):

- U pacjentów, u których stosowanie preparatu AVAGLIM zastępuje terapię pochodną sulfonilomocznika inną niż glimepiryd, może istnieć większe ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.4). Zaleca się właściwe monitorowanie tych pacjentów.

AVAGLIM jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

AVAGLIM jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu AVAGLIM u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu AVAGLIM jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na rozyglitazon, glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy, lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- z niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (klasa I do IV wg NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- z zaburzeniami czynności wątroby
- z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), w tym również u pacjentów wymagających dializy
- z cukrzycą insulinozależną
- z kwasicą ketonową lub śpiączką cukrzycową

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

AVAGLIM nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z metforminą i nie powinien być stosowany w trzylekowej doustnej terapii cukrzycy.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do preparatu AVAGLIM lub do dwóch substancji czynnych (rozyglitazonu i glimepirydu).

Hipoglikemia

U pacjentów leczonych preparatem AVAGLIM może istnieć ryzyko zależnej od dawki hipoglikemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby u pacjentów leczonych jednocześnie rozyglitazonem i chlorpropamidem nie rozpoczynać stosowania leku AVAGLIM, ponieważ ze względu na długi okres półtrwania chlorpropamidu istnieje zwiększone ryzyko hipoglikemii. W przypadku czynników ryzyka hipoglikemii (takich jak niewydolność nerek, mała masa ciała, złe odżywienie, stosowanie niektórych innych leków (patrz punkt 4.5) lub zmiany stylu życia) konieczny może być powrót do terapii skojarzonej i zmniejszenie dawki glimepirydu. W sytuacjach szczególnego narażenia (uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie) należy rozważyć podawanie insuliny.

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Podawanie rozyglitazonu należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

Niewydolność krążenia występowała również częściej u pacjentów z niewydolnością krążenia w wywiadzie; obrzęki i niewydolność krążenia występowały także częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób w wieku powyżej 75 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące tej grupy pacjentów. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz rozyglitazon mogą powodować zatrzymanie płynów, jednoczesne ich podawanie może zwiększać ryzyko obrzęków.

Leczenie skojarzone z insuliną

U pacjentów, którzy podczas badań klinicznych otrzymywali rozyglitazon w skojarzeniu z insuliną stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności serca. Stosowanie insuliny, jak i rozyglitazonu powoduje zatrzymanie płynów; jednoczesne stosowanie obu leków może zwiększać ryzyko obrzęków, jak również ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dodawanie insuliny do prowadzonej terapii rozyglitazonem powinno być stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach i zawsze pod ścisłym nadzorem.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Retrospektywna analiza danych zebranych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych wykazała, że leczenie rozyglitazonem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże oceniane łącznie, wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, są niejednoznaczne (patrz punkt 4.8). Dane z badań klinicznych, dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą tętnic obwodowych, są ograniczone. Dlatego też w ramach środków ostrożności nie zaleca się stosowania rozyglitazonu w tych grupach, zwłaszcza u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

Pacjenci z OZW nie uczestniczyli w kontrolowanych badaniach klinicznych z rozyglitazonem. Ze względu na potencjalne wystąpienie niewydolności serca u tych pacjentów nie należy rozpoczynać leczenia rozyglitazonem u osób z ostrym incydentem wieńcowym, zaś leczenie wcześniej rozpoczęte należy przerwać w ostrej fazie choroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności wątroby

Od czasu wprowadzenia rozyglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Doświadczenie w stosowaniu rozyglitazonu u osób ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT 2,5 raza większa, niż górna granica normy) jest ograniczone. Z tego powodu u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia

preparatem AVAGLIM należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych, a następnie kontrolować ją okresowo oceniając stan kliniczny. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem AVAGLIM u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT 2,5 raza większa, niż górna granica normy) albo innymi objawami choroby wątroby. Jeżeli w czasie leczenia aktywność AlAT jest trzykrotnie większa, niż górna granica normy, należy niezwłocznie ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli aktywność AlAT trzykrotnie większa, niż górna granica normy utrzymuje się, należy przerwać leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak: nudności z niewyjaśnionej przyczyny, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, żółtostępnienie i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję dotyczącą kontynuowania leczenia preparatem AVAGLIM należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, oczekując na wyniki badań laboratoryjnych. Jeżeli stwierdza się żółtaczkę, podawanie leku należy przerwać.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) może istnieć większe ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.2, 4.3 oraz 4.4). Zaleca się właściwe monitorowanie tych pacjentów.

Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z cyklami bezowulacyjnymi

Podczas badań klinicznych rozyglitazon stosowano również u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Mimo, iż w badaniach przedklinicznych stwierdzono zachwianie równowagi hormonalnej (patrz punkt 5.3), nie stwierdzono jednak istotnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami miesiączkowania. W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem stwierdzano zależne od dawki zwiększenie masy ciała, które było większe, jeśli lek stosowano w skojarzeniu z insuliną. Z tego względu masę ciała należy ściśle monitorować, ponieważ jej zwiększenie może być spowodowane zatrzymaniem płynów, które z kolei może wiązać się z niewydolnością serca.

Monitorowanie hematologiczne

Leczenie rozyglitazonem wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U pacjentów z małym stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości podczas leczenia preparatem AVAGLIM.

Podczas stosowania preparatu AVAGLIM konieczne jest okresowe monitorowanie parametrów krwi (zwłaszcza w odniesieniu do liczby leukocytów i płytek krwi).

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do chemicznej klasy pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i rozważyć zastosowanie alternatywnego leku nie będącego pochodną sulfonilomocznika.

Zaburzenia kości

W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet (patrz punkt 4.8). Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych. U kobiet zwiększoną częstość tych incydentów stwierdzono po pierwszym roku terapii oraz w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów leczonych rozyglitazonem, w szczególności u kobiet, należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Stosowanie z innymi lekami

Rozyglitazon należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyna). Glimepiryd należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C9 (np. flukonazol) lub induktorów CYP2C9 (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu AVAGLIM w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.5).

Nietolerancja laktozy

Tabletki preparatu AVAGLIM zawierają laktozę i dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji preparatu AVAGLIM. Jednakże jednoczesne stosowanie substancji czynnych tego preparatu u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz w praktyce klinicznej, nie ujawniło jakichkolwiek nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje, dotyczące poszczególnych substancji czynnych (rozyglitazonu i glimepirydu).

Rozyglitazon

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, natomiast CYP2C9 stanowi jedynie jego dodatkową ścieżkę metaboliczną.

Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z substratami lub inhibitorami CYP2C9.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niepożądanych reakcji zależnych od dawki, może być konieczne zmniejszenie dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z ryfampicyną (induktor CYP2C8) prowadziło do zmniejszenia stężenia rozyglitazonu w osoczu o 66%. Nie można wykluczyć, że inne induktory (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą również mieć wpływ na ekspozycję na rozyglitazon. Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność ścisłego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak metformina, glimepiryd, glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania rozyglitazonu z digoksyną, substratem CYP2C9 – warfaryną, substratami CYP3A4 - nifedypiną, etynyloestradiolem czy noretynondrem.

Glimepiryd

Jednoczesne przyjmowanie glimepirydu z niektórymi innymi produktami leczniczymi, może powodować zarówno niepożądane nasilenie, jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne produkty lecznicze można przyjmować tylko za zgodą (lub z przepisu) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez układ enzymatyczny cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm leku ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących izoenzym CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol).

Opublikowane w literaturze wyniki badań interakcji *in vivo* wykazały, że wartość AUC glimepirydu zwiększa się około dwukrotnie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9.

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika, znaczenie mogą mieć wymienione poniżej interakcje.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii, może wystąpić podczas stosowania jednego z wymienionych poniżej leków, na przykład:

fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
insulina i doustne leki przeciwcukrzucowe,
metformina,
salicylany i kwas para-aminosalicylowy,
steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
chloramfenikol,
leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
fenfluramina,
fibraty,
inhibitory konwertazy angiotensyny,
fluoksetyna,
allopuryinol,
sympatykolityki,
cyklo-, tro- oraz ifosfamid,

sulfinpyrazon,
niektóre długo działające sulfonamidy,
tetracykliny,
inhibitory monoaminooksydazy (MAO),
antybiotyki chinolonowe,
probenecyd,
mikonazol,
pentoksyfilina (duże dawki stosowane
parenteralnie),
trytokwalina,
flukonazol

Osłabienie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia glikemii, może wystąpić podczas stosowania jednego z wymienionych poniżej leków, na przykład:

estrogeny i progestageny,
saluretyki, diuretyki tiazydowe,
leki stymulujące czynność tarczycy, glikokortykosteroidy,
pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
adrenalina i sympatykomimetyki,
kwas nikotynowy (w dużych dawkach) i pochodne kwasu nikotynowego,
leki przeczyszczające (długotrwale stosowanie),
fenytoina, diazoksyd,
glukagon, barbiturany i ryfampicyna,
acetazolamid.

Antagoniści receptora H₂, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna i rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem substancji czynnych o działaniu sympatykolytycznym, takich jak leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, wywołana hipoglikemią, kompensacyjna odpowiedź układu adrenergicznego może ulec osłabieniu lub zniesieniu.

Spożycie alkoholu może w nieprzewidywalny sposób nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu.

Glimepiryd może zarówno nasilać jak i osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych z badań przedklinicznych i klinicznych, dotyczących stosowania preparatu AVAGLIM w ciąży lub podczas laktacji.

Istnieją dane wskazujące na to, że rozyglitazon przenika przez barierę łożyskową u ludzi; jego obecność stwierdzano w tkankach płodu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania obu substancji czynnych (rozyglitazonu i glimepirydu) u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Z tego powodu preparatu AVAGLIM nie należy stosować w okresie ciąży; zaleca się wówczas stosowanie insuliny. U pacjentek, które chcą zajść w ciążę lub zaszły w ciążę, leczenie preparatem AVAGLIM należy przerwać.

Zarówno rozyglitazon, jak i glimepiryd wykrywano w mleku badanych zwierząt. Nie wiadomo czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie leku. Dlatego też preparatu AVAGLIM nie należy stosować u kobiet w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Oceniając zdolność pacjenta do wykonywania czynności wymagających koncentracji i sprawności psychofizycznej (np. prowadzenie pojazdów) należy pamiętać o możliwości wystąpienia hipoglikemii.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane przedstawiono dla poszczególnych substancji czynnych, wchodzących w skład preparatu AVAGLIM. Działanie niepożądane leku leku złożonego opisano jedynie wówczas, jeśli nie było zgłaszane dla poszczególnych substancji lub jeśli występowało z częstością większą, niż opisywano w przypadku poszczególnych składników preparatu.

AVAGLIM

Dane pochodzące z badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby potwierdzają, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozyglitazonem i glimepirydem wynika z działań niepożądanych obu tych substancji czynnych. Zgodne z tą obserwacją są również ograniczone dane, dotyczące preparatu AVAGLIM.

Rozyglitazon

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorii częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstości

definiowane są w następujący sposób: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$, $< 1/10$ i niezbyt często $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$.

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych, sporządzoną na podstawie przeglądu badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5000 pacjentów leczonych rozyglitazonem. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane przedstawiono wg zmniejszającej się częstości ich występowania w monoterapii rozyglitazonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, w których stosowano rozyglitazon

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia	
	Rozyglitazon w monoterapii	Rozyglitazon pochodną sulfonilomocznika
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	często	często
Leukopenia		często
Małopłytkowość		często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipercholesterolemia ¹	często	często
Hipertroficznosc	często	często
Hiperlipidemia	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często
Zwiększenie łaknienia	często	niezbyt często
Hipoglikemia		bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy*		często
Zaburzenia serca		
Niewydolność serca ²		często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zaparcia	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Złamania kości ⁴	często	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Obrzęki	często	bardzo często

*Kategorię częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych określono jako „często”.

¹ Hipercholesterolemię zgłaszano u do 5,3% pacjentów otrzymujących rozyglitazon (w monoterapii lub dwulekowej terapii doustnej). Podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego było związane ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL jak i HDL, jednakże stosunek stężenia całkowitego cholesterolu do HDL nie ulegał zmianie lub ulegał poprawie w trakcie badań długotrwałych. Na ogół zwiększenie tych stężeń było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagało przerwania leczenia.

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4%, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1%. Ponadto u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA I-II, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4% pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

³ Podczas retrospektywnej analizy danych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych, całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,00%) niż w grupach kontrolnych, w których stosowano inne leki lub placebo (1,53%) [Współczynnik ryzyka (HR) 1,30 (1,004 – 1,69 z przedziałem ufności (CI) 95%]]. Ryzyko było zwiększone, gdy rozyglitazon dodawano do terapii insuliną oraz u pacjentów przyjmujących azotany z powodu rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W aktualizacji tej retrospektywnej analizy uwzględniono wyniki kolejnych dziesięciu badań, które spełniały odpowiednie kryteria, lecz w czasie tworzenia pierwotnego opracowania były niedostępne. Całkowita częstość incydentów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego w grupach pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,21%) nie różniła się w sposób statystycznie znamieny od grup, w których stosowano inne schematy leczenia lub placebo (2,08%) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. W prospektywnym badaniu oceniającym wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy (średni czas obserwacji 5,5 roku), częstość występowania incydentów, będących pierwotnym punktem końcowym, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji, była podobna u pacjentów otrzymujących rozyglitazon i w grupie pacjentów otrzymujących inne aktywne leczenie [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. W dwóch innych długoterminowych, prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

⁴ W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet. W badaniu, w którym stosowano monoterapię, częstość występowania złamań u kobiet przyjmujących rozyglitazon wynosiła 9,3% (2,7 na 100 pacjento-lat) vs 5,1% (1,5 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej metforminą lub 3,5% (1,3 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej glibenklamidem. W innym długoterminowym badaniu stwierdzono zwiększenie częstości złamań kości u osób przyjmujących rozyglitazon w terapii skojarzonej w porównaniu do aktywnego leczenia w grupie kontrolnej [8,3% vs 5,3%, współczynnik ryzyka 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. U kobiet ryzyko złamań w porównaniu z grupą kontrolną [11,5% vs 6,3%, współczynnik ryzyka 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)] okazało się większe niż u mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [5,3% vs 4,3%, współczynnik ryzyka 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. W celu określenia, czy w dłuższej obserwacji zwiększone jest ryzyko złamań kości u mężczyzn, konieczne są dodatkowe dane. Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z rozyglitazonem częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT, trzykrotnie większej niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2%), i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5% metformina i(lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych była <1,5% niezależnie od grupy leczonej i porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako: rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$ i bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu rozyglitazonu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)	
Reakcje anafilaktyczne	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk płamki żółtej	rzadko
Zaburzenia serca	
Zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby objawiające się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ⁵	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz Zaburzenia układu immunologicznego)	
Obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko
Reakcje skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka)	bardzo rzadko

⁵ Rzadko zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności komórek wątrobowych. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zakończone zgonem.

Glimepiryd

Dane z badań klinicznych i uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, na podstawie danych, dotyczących stosowania glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych glimepirydu zgłaszanych w czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Agranulocytoza	rzadko
Granulocytopenia	rzadko
Pancytopenia	rzadko
Niedokrwistość hemolityczna	rzadko
Małopłytkowość	rzadko
Leukopenia	rzadko
Erytrocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego⁶	
Alergiczne zapalenie naczyń	bardzo rzadko
Reakcje nadwrażliwości ⁷	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia ⁸	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	bardzo rzadko
Biegunka	bardzo rzadko
Nudności	bardzo rzadko
Wzdęcia	bardzo rzadko
Ból brzucha	bardzo rzadko
Dyskomfort w jamie brzusznej	bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych⁹	
Zapalenie wątroby ¹⁰	bardzo rzadko
Zaburzenia czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczka)	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej¹¹	
Nadwrażliwość skóry na światło	bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	
Zmniejszenie stężenia sodu w surowicy	bardzo rzadko

⁶ Możliwe jest wystąpienie nadwrażliwości krzyżowej na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje chemiczne.

⁷ Łagodne reakcje nadwrażliwości mogą nasilać się do ciężkich reakcji przebiegających z dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego, niekiedy ze wstrząsem.

⁸ Zgodnie z danymi dotyczącymi innych pochodnych sulfonilomocznika, hipoglikemia może być długotrwała. Rzadko reakcje hipoglikemiczne mogą charakteryzować się szybkim początkiem, ciężkim przebiegiem i mogą być trudne do wyrównania.

⁹ Może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

¹⁰ Zapalenie wątroby może prowadzić do niewydolności wątroby.

¹¹ Mogą wystąpić objawy alergii skórnej, takie jak świąd, wysypka i pokrzywka.

Mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia, spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania preparatu AVAGLIM.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania rozyglitazonu u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem ochotników rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i był dobrze tolerowany.

Po przedawkowaniu pochodnych sulfonilomocznika, w tym również glimepirydu, może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu hipoglikemia trwająca od 12 do 72 godzin, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą wystąpić z opóźnieniem do 24 godzin po przedawkowaniu leku. Wskazana jest hospitalizacja.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie objawowe i podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Rozyglitazon i glimepiryd silnie wiążą się z białkami i nie można ich usunąć drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD04

Preparat AVAGLIM jest lekiem złożonym, zawierającym dwa leki przeciwcukrzycowe o uzupełniającym się mechanizmie działania, stworzonym w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W skład preparatu wchodzi: maleinian rozyglitazonu, lek z grupy tiazolidynodionów oraz glimepiryd, będący pochodną sulfonilomocznika. Mechanizm działania tiazolidynodionów polega przede wszystkim na zmniejszeniu insulinooporności, pochodne sulfonilomocznika zaś zwiększają wydzielanie insuliny z funkcjonujących komórek beta trzustki. W badaniu, w którym porównywano stosowanie preparatu AVAGLIM z monoterapią rozyglitazonem lub glimepirydem wykazano zwiększającą się poprawę kontroli glikemii, podczas stosowania leku złożonego, w porównaniu z monoterapią. Nie wykazano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa. W programie badań klinicznych dotyczących preparatu złożonego porównywano jedynie leczenie rozyglitazonem i glimepirydem z monoterapią glimepirydem, nie zaś z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Rozyglitazon

Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPAR γ (receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów; ang. peroxisome proliferator activated receptor gamma) i należy do leków przeciwcukrzycowych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.

Działanie przeciwhiperglikemiczne rozyglitazonu wykazano w wielu badaniach przeprowadzonych na modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Dodatkowo rozyglitazon umożliwiał zachowanie czynności komórek β trzustki, czego dowodem jest zwiększenie całkowitej masy wysp trzustkowych i zawartości w nich insuliny, oraz zapobiegał rozwojowi hiperglikemii „z odbicia” w doświadczalnych modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Rozyglitazon nie pobudzał trzustkowego wydzielania insuliny ani nie wywoływał hipoglikemii u myszy i szczurów. Główny metabolit (para-hydroksysiarcezan) charakteryzujący się wysokim powinowactwem do rozpuszczalnego ludzkiego receptora PPAR γ , wykazywał względnie silne działanie w teście oceny tolerancji glukozy u otyłych myszy. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie zostało w pełni wyjaśnione.

W badaniach klinicznych działanie obniżające stężenie glukozy rozyglitazonu rozwijało się stopniowo, a zbliżone do maksymalnego zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose - FPG) uzyskuje się po około 8 tygodniach leczenia. Poprawa kontroli glikemii jest związana ze zmniejszeniem glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Podawanie rozyglitazonu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała. W badaniach mechanistycznych wykazano, że zwiększenie masy ciała wynikało głównie z przyrostu podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego i jego zawartości w wątrobie.

Zgodnie z mechanizmem działania, rozyglitazon powodował zmniejszenie oporności na insulinę oraz poprawiał czynność komórek β trzustki. Poprawa kontroli glikemii wiązała się również ze znacznym zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie różnych, ale uzupełniających się mechanizmów działania, dwulekowa terapia doustna rozyglitazonem z pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą prowadziła do sumowania się wpływu tych leków na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie rozyglitazonu raz lub dwa razy na dobę prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znamienne zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63% względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32% względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badanie RECORD (ang. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) było dużym (4447 pacjentów), otwartym, prospektywnym i kontrolowanym badaniem klinicznym (średni czas obserwacji 5,5 roku), w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 nieskutecznie kontrolowaną leczeniem metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Pacjentów tych przydzielano losowo do grup, w których do terapii dołączano rozyglitazon lub metforminę albo pochodną sulfonilomocznika. Średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił około 7 lat. Weryfikowanym, pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średnie dawki leków stosowanych na końcu badania przedstawiono w poniższej tabeli:

Przydzielone losowo leczenie†	Średnia (SD) dawka na końcu przydzielonej terapii
Rozyglitazon (z pochodną sulfonylomocznika lub metforminą)	6,7 (1,9) mg
Pochodna sulfonylomocznika (dodawana do metforminy)	
Glimepiryd*	3,6 (1,8) mg
Metformina (dodawana do pochodnej sulfonylomocznika)	1995,5 (682,6) mg

* Odpowiednie dawki innych pochodnych sulfonylomocznika (glibenklamidu i gliklazynu), zapewniające podobną skuteczność (tj. połowa maksymalnej dawki dobowej).

† Pacjenci, którzy przyjmowali przydzielone leczenie w skojarzeniu z właściwie stosowanym leczeniem wcześniejszym, dla których zgromadzone dane mogły być poddane analizie.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA1c, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA1c względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14%, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonylomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17% ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przerwano łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3% grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13% u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2% pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0% pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Glimepiryd

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w przypadku cukrzycy insulinoniezależnej. Działanie glimepirydu polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd wydaje się mieć wyraźne działanie pozatrzustkowe, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonylomocznika.

Pochodne sulfonylomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych powoduje depolaryzację błony komórkowej komórek beta i poprzez otwarcie kanałów wapniowych prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórki, co powoduje uwalnianie insuliny w wyniku egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się wysoce odwracalnie z białkiem błonowym komórek beta związanym z zależnym od ATP kanałem potasowym, ale miejsce wiązania różni się od tego, które zwykle zajmują inne pochodne sulfonylomocznika.

Działanie pozatrzustkowe obejmuje zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i zmniejszenie wychwyty insuliny przez wątrobę.

Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej mięśni i tkanki tłuszczowej, co powoduje zwiększony wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydilinozytolu, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywołowaną przez lek w izolowanych komórkach tłuszczowych i mięśniowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bifosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Minimalna skuteczna doustna dawka wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Reakcja fizjologiczna na intensywne ćwiczenia fizyczne polegająca na zmniejszeniu wydzielania insuliny, występuje również w trakcie przyjmowania glimepirydu.

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu leku podanego na 30 minut lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą, zadowalająca kontrola metaboliczna utrzymuje się przez całą dobę po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo że hydroksymetabolit glimepirydu powodował niewielkie, lecz znaczące zmniejszenie stężenia glukozy we krwi u zdrowych osób, to jest on w niewielkim stopniu odpowiedzialny za ogólne działanie leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

AVAGLIM

Pojedyncza, doustna dawka glimepirydu, podana 14 zdrowym ochotnikom nie wywierała klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne rozyglitazonu w stanie stacjonarnym. Po podawaniu kolejnych dawek rozyglitazonu przez 8 dni u zdrowych osób dorosłych nie stwierdzono istotnego klinicznie zmniejszenia wartości AUC oraz C_{max} glimepirydu.

W badaniu biorównoważności na czczo, wartości AUC oraz C_{max} rozyglitazonu i AUC glimepirydu, po podaniu pojedynczej dawki leku złożonego 4 mg/4 mg, były biorównoważne w porównaniu z jednoczesnym podaniem 4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

Po posiłku szybkość i stopień wchłaniania po podaniu leku złożonego rozyglitazon-glimepiryd 4 mg/4 mg były porównywalne z jednoczesnym podaniem 4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu. Podanie leku złożonego 4 mg/4 mg wraz z posiłkiem powodowało większą ekspozycję na glimepiryd, w porównaniu z podaniem na czczo. Wartości AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} oraz C_{max} glimepirydu były wówczas zwiększone odpowiednio o około 30%, 19% i 55%. Dla rozyglitazonu wartości C_{max} były zmniejszone o około 32% po podaniu wraz z posiłkiem.

Wartości AUC oraz C_{max} glimepirydu zwiększały się w sposób zależny od dawki po podaniu leku złożonego rozyglitazon-glimepiryd w dawkach 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg i 4 mg/4 mg.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do własności farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład preparatu AVAGLIM.

Rozyglitazon

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rozyglitazonu po doustnym podaniu zarówno dawki 4 mg, jak i 8 mg wynosi około 99%. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1 godzinie po podaniu. W zakresie dawek terapeutycznych stężenia leku w osoczu są w przybliżeniu proporcjonalne do stosowanych dawek.

Podawanie rozyglitazonu z pokarmem nie wpływa na całkowitą ekspozycję na lek (AUC), chociaż stwierdzono niewielkie obniżenie C_{max} (o około 20% do 28%) i opóźnienie t_{max} (do około 1,75 h) w porównaniu do podawania na czczo. Te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego, dlatego

podawanie rozyglitazonu może być całkowicie niezależne od spożywania posiłków. Podwyższone pH w żołądku nie wpływa na wchłanianie rozyglitazonu.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że całkowita objętość dystrybucji rozyglitazonu wynosi około 14 litrów. Stopień wiązania rozyglitazonu z białkami osocza jest wysoki (około 99,8%) i niezależny od stężeń lub wieku. Stopień wiązania głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) z białkami osocza jest bardzo wysoki (> 99,99%).

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, lek ten nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej aktywności przeciwcukrzycowej rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże znaczenia w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP2C9.

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamiennego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) oraz słabo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) - patrz punkt 4.5. Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

Całkowity osoczowy klirens rozyglitazonu wynosi około 3 l/godzinę, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 3 do 4 godzin. Nie ma danych wskazujących na to, że może dochodzić do niespodziewanej kumulacji rozyglitazonu w ustroju podczas podawania raz lub dwa razy na dobę. Główną drogą eliminacji jest wydalanie z moczem, przy czym około dwóch trzecich dawki jest eliminowane w ten sposób, natomiast z kałem wydalone jest około 25 % dawki. Ani z moczem, ani z kałem lek nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji znacznika radioaktywnego wynosi około 130 godzin, co oznacza, że eliminacja metabolitów jest bardzo powolna. Podczas wielokrotnego stosowania leku należy spodziewać się kumulacji jego metabolitów w osoczu, a zwłaszcza głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu), dla którego przewidywana jest kumulacja 8-krotna.

Glimepiryd

Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glimepirydu z przewodu pokarmowego jest całkowita (100%). Po doustnym podaniu pojedynczej dawki u zdrowych osób i po podawaniu wielokrotnym u pacjentów z cukrzycą typu 2, glimepiryd wchłaniany jest w znacznym stopniu po 1 godzinie od podania, zaś maksymalne stężenie leku w surowicy (C_{max}) występuje w ciągu około 2,5 godziny po podaniu. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką a wartościami C_{max} i AUC.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym u zdrowych osób wynosiła 8,8 litra (113 ml/kg), zaś całkowity klirens 47,8 ml/min. Stopień wiązania z białkami był większy niż 99,5 %.

Metabolizm

Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, glimepiryd jest całkowicie metabolizowany w procesie biotransformacji oksydacyjnej. Główne metabolity to pochodna cykloheksylohydroksymetylowa (M1) i pochodna karboksylowa (M2). W przemianie glimepirydu do

M1 uczestniczy układ CYP2C9; w dalszym procesie M1 ulega przemianie do M2 z udziałem jednego lub kilku enzymów cytozolowych. W modelu eksperymentalnym stwierdzono, że w odróżnieniu od M2, metabolit M1 posiada około 1/3 aktywności farmakologicznej substancji macierzystej. Znaczenie kliniczne wpływu M1 na zmniejszenie stężenia glukozy pozostaje niejasne.

Eliminacja

Okres połowicznej eliminacji glimepirydu wynosi w przybliżeniu od 5 do 8 godzin. Po podaniu dawki glimepirydu znakowanego radioizotopem C^{14} , około 60% radioaktywności stwierdzono po 7 dniach w moczu, zaś zawartość M1 (dominująca) i M2 w moczu wynosiła od 80 do 90%. Około 40% całkowitej radioaktywności stwierdzono w kale, przy czym zawartość M1 i M2 (dominująca) w kale wynosiła około 70%. Nie stwierdzono obecności niezmienionej substancji czynnej w moczu ani w kale. Nie stwierdzono również istotnego wydzielania glimepirydu lub jego metabolitu M1 do żółci po dożylnym podaniu leku.

Szczególne populacje

Płeć: W zbiorczej analizie populacyjnych danych farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu lub glimepirydu pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Pacjenci w podeszłym wieku: W zbiorczej analizie populacyjnych danych farmakokinetycznych nie stwierdzono, aby wiek miał istotny wpływ na farmakokinetykę rozyglitazonu lub glimepirydu.

Zaburzenia czynności wątroby: Podczas leczenia rozyglitazonem u pacjentów z marskością wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), wartości C_{max} i AUC niezwiązanego leku były 2 i 3 razy wyższe niż u osób zdrowych. Międzyosobnicza zmienność była bardzo duża, obejmowała 7-krotną różnicę AUC niezwiązanego leku pomiędzy pacjentami. Nie prowadzono odpowiednich badań farmakokinetyki glimepirydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie należy stosować preparatu AVAGLIM u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek: Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych. Brak jest danych, dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.3).

U 16 pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami czynności nerek przeprowadzono badanie polegające na zwiększaniu dawki glimepirydu od 1 do 8 mg na dobę w czasie trzech miesięcy. Stwierdzono, że u wszystkich osób z klirensiem kreatyniny poniżej 22 ml/min właściwą kontrolę glikemii uzyskiwano podczas stosowania dawki tylko 1 mg na dobę (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań eksperymentalnych preparatu AVAGLIM. Poniższe stwierdzenia odnoszą się do badań, w których stosowano osobno rozyglitazon lub glimepiryd.

Rozyglitazon

U zwierząt doświadczalnych obserwowano następujące działania niepożądane, które mogą mieć znaczenie kliniczne: zwiększenie całkowitej objętości osocza z jednoczesnym zmniejszeniem parametrów czerwonych krwinek oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Obserwowano również zwiększenie masy wątroby, aktywności ALAT (wyłącznie u psów) oraz ilości tkanki tłuszczowej. Podobne działania obserwowano podczas stosowania innych tiazolidynodionów.

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesięczkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP), podawanie rozyglitazonu w dawce 200 razy przekraczającej dawkę farmakologicznie czynną prowadziło do zwiększenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane, jednakże w badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon przyczyniał się do zwiększonego różnicowania oraz cofania się zmian mutagennych w ludzkich komórkach raka okrężnicy. Ponadto nie wykazano genotoksyczności rozyglitazonu w zestawie badań *in vivo* i *in vitro*. Nie stwierdzono także występowania przypadków nowotworów okrężnicy w badaniach na zwierzętach, w których dwóm gatunkom gryzoni podawano rozyglitazon przez całe życie.

Glimepiryd

Wyniki badań przedklinicznych uzyskane podczas stosowania dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te dotyczą typowych badań farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, karcynogenności i wpływu na płodność. Badania rozwoju płodowego oraz rozwoju prenatalnego i poporodowego ujawniły zaburzenia rozwoju gałki ocznej, kośćca, poronienia oraz zwiększoną częstość obumierania płodów.

Wyniki badań toksycznego wpływu na reprodukcję mogą być związane z właściwościami farmakodynamicznymi glimepirydu.

Glimepiryd jest wydzielany do mleka u karmiących samic szczurów. Duże dawki podawane samicom powodowały hipoglikemię u karmionego potomstwa (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

4 mg/4 mg

Rdzeń tabletki:

Glikolan sodowy skrobi Typ A

Hypromeloza (E464)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/PVDC/aluminium). Opakowania zawierają 14, 28, 56, 84 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27 czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAGLIM 8 mg/4 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 8 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza:

- zawiera laktozę (około 235 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Czerwone, obustronnie wypukłe, trójkątne, zaokrąglone tabletki z wytłoczonym napisem „gsk” na jednej stronie i „8/4” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AVAGLIM jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2. u pacjentów, u których nie można uzyskać zadowalającej kontroli glikemii podczas stosowania pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii, i nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem AVAGLIM powinno być dostosowywane dla każdego pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem AVAGLIM należy dokonać właściwej oceny klinicznej, czy nie występuje ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Preparat AVAGLIM należy przyjmować raz na dobę, krótko przed posiłkiem lub w trakcie posiłku (zwykle pierwszego głównego posiłku w ciągu dnia). W przypadku pominięcia dawki nie wolno zwiększać kolejnej dawki.

Pacjenci z niezadowalającą kontrolą glikemii podczas monoterapii glimepirydem (zwykle 4 mg/dobę). Przed rozpoczęciem podawania preparatu AVAGLIM należy rozważyć terapię skojarzoną. W przypadkach uzasadnionych klinicznie można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na stosowanie preparatu AVAGLIM. Dawka początkowa to 4 mg rozyglitazonu na dobę i 4 mg glimepirydu na dobę (co odpowiada jednej tabletce preparatu AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Pacjenci z niezadowalającą kontrolą glikemii podczas stosowania w monoterapii co najmniej połowy maksymalnej dawki innej pochodnej sulfonilomocznika (z wyjątkiem chlorpropamidu, patrz punkt 4.4). Do aktualnie stosowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika należy dołączyć dawkę 4 mg rozyglitazonu. Po uzyskaniu stabilizacji glikemii podczas tak prowadzonego leczenia można rozpocząć stosowanie preparatu AVAGLIM w dawce początkowej 4 mg rozyglitazonu/4 mg glimepirydu raz na dobę.

AVAGLIM można stosować w celu zastąpienia terapii skojarzonej pochodną sulfonilomocznika i rozyglitazonem u pacjentów leczonych dwoma lekami, jeśli otrzymywali co najmniej połowę maksymalnej dawki pochodnej sulfonilomocznika.

W przypadku takiej potrzeby dawkę rozyglitazonu można zwiększyć po 8 tygodniach. Maksymalna, zalecana dawka to 8 mg rozyglitazonu/4 mg glimepirydu (co odpowiada jednej tabletkie preparatu AVAGLIM 8 mg/4 mg, raz na dobę). Podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę należy zachować ostrożność i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

W przypadku wystąpienia objawów hipoglikemii należy powrócić do uprzednio stosowanego leczenia skojarzonego i odpowiednio dostosować dawkę glimepirydu.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na możliwość upośledzenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, leczenie preparatem AVAGLIM należy rozpoczynać i prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min):

- U pacjentów, u których stosowanie preparatu AVAGLIM zastępuje terapię pochodną sulfonilomocznika inną niż glimepiryd, może istnieć większe ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.4). Zaleca się właściwe monitorowanie tych pacjentów.

AVAGLIM jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

AVAGLIM jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu AVAGLIM u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu AVAGLIM jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na rozyglitazon, glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy, lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- z niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (klasa I do IV wg NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- z zaburzeniami czynności wątroby
- z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), w tym również u pacjentów wymagających dializy
- z cukrzycą insulinozależną
- z kwasicą ketonową lub śpiączką cukrzycową

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

AVAGLIM nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z metforminą i nie powinien być stosowany w trzylekowej doustnej terapii cukrzycy.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do preparatu AVAGLIM lub do dwóch substancji czynnych (rozyglitazonu i glimepirydu).

Hipoglikemia

U pacjentów leczonych preparatem AVAGLIM może istnieć ryzyko zależnej od dawki hipoglikemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby u pacjentów leczonych jednocześnie rozyglitazonem i chlorpropamidem nie rozpoczynać stosowania leku AVAGLIM, ponieważ ze względu na długi okres półtrwania chlorpropamidu istnieje zwiększone ryzyko hipoglikemii. W przypadku czynników ryzyka hipoglikemii (takich jak niewydolność nerek, mała masa ciała, złe odżywienie, stosowanie niektórych innych leków (patrz punkt 4.5) lub zmiany stylu życia) konieczny może być powrót do terapii skojarzonej i zmniejszenie dawki glimepirydu. W sytuacjach szczególnego narażenia (uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie) należy rozważyć podawanie insuliny.

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Podawanie rozyglitazonu należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

Niewydolność krążenia występowała również częściej u pacjentów z niewydolnością krążenia w wywiadzie; obrzęki i niewydolność krążenia występowały także częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób w wieku powyżej 75 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące tej grupy pacjentów. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz rozyglitazon mogą powodować zatrzymanie płynów, jednoczesne ich podawanie może zwiększać ryzyko obrzęków.

Leczenie skojarzone z insuliną

U pacjentów, którzy podczas badań klinicznych otrzymywali rozyglitazon w skojarzeniu z insuliną stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności serca. Stosowanie insuliny, jak i rozyglitazonu powoduje zatrzymanie płynów; jednoczesne stosowanie obu leków może zwiększać ryzyko obrzęków, jak również ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dodawanie insuliny do prowadzonej terapii rozyglitazonem powinno być stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach i zawsze pod ścisłym nadzorem.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Retrospektywna analiza danych zebranych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych wykazała, że leczenie rozyglitazonem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże oceniane łącznie, wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, są niejednoznaczne (patrz punkt 4.8). Dane z badań klinicznych, dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą tętnic obwodowych, są ograniczone. Dlatego też w ramach środków ostrożności nie zaleca się stosowania rozyglitazonu w tych grupach, zwłaszcza u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

Pacjenci z OZW nie uczestniczyli w kontrolowanych badaniach klinicznych z rozyglitazonem. Ze względu na potencjalne wystąpienie niewydolności serca u tych pacjentów nie należy rozpoczynać leczenia rozyglitazonem u osób z ostrym incydem wieńcowym, zaś leczenie wcześniej rozpoczęte należy przerwać w ostrej fazie choroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności wątroby

Od czasu wprowadzenia rozyglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Doświadczenie w stosowaniu rozyglitazonu u osób ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT 2,5 raza większa, niż górna granica normy) jest ograniczone. Z tego powodu u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia

preparatem AVAGLIM należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych, a następnie kontrolować ją okresowo oceniając stan kliniczny. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem AVAGLIM u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT 2,5 raza większa, niż górna granica normy) albo innymi objawami choroby wątroby. Jeżeli w czasie leczenia aktywność AlAT jest trzykrotnie większa, niż górna granica normy, należy niezwłocznie ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli aktywność AlAT trzykrotnie większa, niż górna granica normy utrzymuje się, należy przerwać leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak: nudności z niewyjaśnionej przyczyny, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, jadłowstręt i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję dotyczącą kontynuowania leczenia preparatem AVAGLIM należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, oczekując na wyniki badań laboratoryjnych. Jeżeli stwierdza się żółtaczkę, podawanie leku należy przerwać.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) może istnieć większe ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.2, 4.3 oraz 4.4). Zaleca się właściwe monitorowanie tych pacjentów.

Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z cyklami bezowulacyjnymi

Podczas badań klinicznych rozyglitazon stosowano również u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Mimo, iż w badaniach przedklinicznych stwierdzono zachwianie równowagi hormonalnej (patrz punkt 5.3), nie stwierdzono jednak istotnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami miesiączkowania. W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem stwierdzano zależne od dawki zwiększenie masy ciała, które było większe, jeśli lek stosowano w skojarzeniu z insuliną. Z tego względu masę ciała należy ściśle monitorować, ponieważ jej zwiększenie może być spowodowane zatrzymaniem płynów, które z kolei może wiązać się z niewydolnością serca.

Monitorowanie hematologiczne

Leczenie rozyglitazonem wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U pacjentów z małym stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości podczas leczenia preparatem AVAGLIM.

Podczas stosowania preparatu AVAGLIM konieczne jest okresowe monitorowanie parametrów krwi (zwłaszcza w odniesieniu do liczby leukocytów i płytek krwi).

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do chemicznej klasy pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i rozważyć zastosowanie alternatywnego leku nie będącego pochodną sulfonilomocznika.

Zaburzenia kości

W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet (patrz punkt 4.8). Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych. U kobiet zwiększoną częstość tych incydentów stwierdzono po pierwszym roku terapii oraz w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów leczonych rozyglitazonem, w szczególności u kobiet, należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Stosowanie z innymi lekami

Rozyglitazon należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyna). Glimepiryd należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C9 (np. flukonazol) lub induktorów CYP2C9 (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu AVAGLIM w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.5).

Nietolerancja laktozy

Tabletki preparatu AVAGLIM zawierają laktozę i dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji preparatu AVAGLIM. Jednakże jednoczesne stosowanie substancji czynnych tego preparatu u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz w praktyce klinicznej, nie ujawniło jakichkolwiek nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje, dotyczące poszczególnych substancji czynnych (rozyglitazonu i glimepirydu).

Rozyglitazon

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, natomiast CYP2C9 stanowi jedynie jego dodatkową ścieżkę metaboliczną.

Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z substratami lub inhibitorami CYP2C9.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niepożądanych reakcji zależnych od dawki, może być konieczne zmniejszenie dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z ryfampicyną (induktor CYP2C8) prowadziło do zmniejszenia stężenia rozyglitazonu w osoczu o 66%. Nie można wykluczyć, że inne induktory (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą również mieć wpływ na ekspozycję na rozyglitazon. Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność ścisłego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak metformina, glimepiryd, glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania rozyglitazonu z digoksyną, substratem CYP2C9 – warfaryną, substratami CYP3A4 - nifedypiną, etynyloestradiolem czy noretynondrem.

Glimepiryd

Jednoczesne przyjmowanie glimepirydu z niektórymi innymi produktami leczniczymi, może powodować zarówno niepożądane nasilenie, jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne produkty lecznicze można przyjmować tylko za zgodą (lub z przepisu) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez układ enzymatyczny cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm leku ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących izoenzym CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol).

Opublikowane w literaturze wyniki badań interakcji *in vivo* wykazały, że wartość AUC glimepirydu zwiększa się około dwukrotnie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9.

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika, znaczenie mogą mieć wymienione poniżej interakcje.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii, może wystąpić podczas stosowania jednego z wymienionych poniżej leków, na przykład:

fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
insulina i doustne leki przeciwcukrzucowe,
metformina,
salicylany i kwas para-aminosalicylowy,
steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
chloramfenikol,
leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
fenfluramina,
fibraty,
inhibitory konwertazy angiotensyny,
fluoksetyna,
allopuryinol,
sympatykolityki,
cyklo-, tro- oraz ifosfamidy,

sulfinpyrazon,
niektóre długo działające sulfonamidy,
tetracykliny,
inhibitory monoaminooksydazy (MAO),
antybiotyki chinolonowe,
probenecyd,
mikonazol,
pentoksyfilina (duże dawki stosowane
parenteralnie),
trytokwalina,
flukonazol

Oslabienie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia glikemii, może wystąpić podczas stosowania jednego z wymienionych poniżej leków, na przykład:

estrogeny i progestageny,
saluretyki, diuretyki tiazydowe,
leki stymulujące czynność tarczycy, glikokortykosteroidy,
pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
adrenalina i sympatykomimetyki,
kwas nikotynowy (w dużych dawkach) i pochodne kwasu nikotynowego,
leki przeczyszczające (długotrwale stosowanie),
fenytoina, diazoksyd,
glukagon, barbiturany i ryfampicyna,
acetazolamid.

Antagoniści receptora H₂, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna i rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem substancji czynnych o działaniu sympatykolytycznym, takich jak leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, wywołana hipoglikemią, kompensacyjna odpowiedź układu adrenergicznego może ulec osłabieniu lub zniesieniu.

Spożycie alkoholu może w nieprzewidywalny sposób nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu.

Glimepiryd może zarówno nasilać jak i osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych z badań przedklinicznych i klinicznych, dotyczących stosowania preparatu AVAGLIM w ciąży lub podczas laktacji.

Istnieją dane wskazujące na to, że rozyglitazon przenika przez barierę łożyskową u ludzi; jego obecność stwierdzano w tkankach płodu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania obu substancji czynnych (rozyglitazonu i glimepirydu) u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Z tego powodu preparatu AVAGLIM nie należy stosować w okresie ciąży; zaleca się wówczas stosowanie insuliny. U pacjentek, które chcą zajść w ciążę lub zaszły w ciążę, leczenie preparatem AVAGLIM należy przerwać.

Zarówno rozyglitazon, jak i glimepiryd wykrywano w mleku badanych zwierząt. Nie wiadomo czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie leku. Dlatego też preparatu AVAGLIM nie należy stosować u kobiet w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Oceniając zdolność pacjenta do wykonywania czynności wymagających koncentracji i sprawności psychofizycznej (np. prowadzenie pojazdów) należy pamiętać o możliwości wystąpienia hipoglikemii.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane przedstawiono dla poszczególnych substancji czynnych, wchodzących w skład preparatu AVAGLIM. Działanie niepożądane leku leku złożonego opisano jedynie wówczas, jeśli nie było zgłaszane dla poszczególnych substancji lub jeśli występowało z częstością większą, niż opisywano w przypadku poszczególnych składników preparatu.

AVAGLIM

Dane pochodzące z badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby potwierdzają, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozyglitazonem i glimepirydem wynika z działań niepożądanych obu tych substancji czynnych. Zgodne z tą obserwacją są również ograniczone dane, dotyczące preparatu AVAGLIM.

Rozyglitazon

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorii częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstości

definiowane są w następujący sposób: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$, $< 1/10$ i niezbyt często $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$.

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych, sporządzoną na podstawie przeglądu badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5000 pacjentów leczonych rozyglitazonem. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane przedstawiono wg zmniejszającej się częstości ich występowania w monoterapii rozyglitazonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, w których stosowano rozyglitazon

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia	
	Rozyglitazon w monoterapii	Rozyglitazon pochodną sulfonilomocznika
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	często	często
Leukopenia		często
Małopłytkowość		często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipercholesterolemia ¹	często	często
Hipertroficznosc	często	często
Hiperlipidemia	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często
Zwiększenie łaknienia	często	niezbyt często
Hipoglikemia		bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy*		często
Zaburzenia serca		
Niewydolność serca ²		często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zaparcia	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Złamania kości ⁴	często	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Obrzęki	często	bardzo często

*Kategorię częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych określono jako „często”.

¹ Hipercholesterolemię zgłaszano u do 5,3% pacjentów otrzymujących rozyglitazon (w monoterapii lub dwulekowej terapii doustnej). Podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego było związane ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL jak i HDL, jednakże stosunek stężenia całkowitego cholesterolu do HDL nie ulegał zmianie lub ulegał poprawie w trakcie badań długotrwałych. Na ogół zwiększenie tych stężeń było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagało przerwania leczenia.

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4%, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1%. Ponadto u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA I-II, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4% pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

³ Podczas retrospektywnej analizy danych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych, całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,00%) niż w grupach kontrolnych, w których stosowano inne leki lub placebo (1,53%) [Współczynnik ryzyka (HR) 1,30 (1,004 – 1,69 z przedziałem ufności (CI) 95%]]. Ryzyko było zwiększone, gdy rozyglitazon dodawano do terapii insuliną oraz u pacjentów przyjmujących azotany z powodu rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W aktualizacji tej retrospektywnej analizy uwzględniono wyniki kolejnych dziesięciu badań, które spełniały odpowiednie kryteria, lecz w czasie tworzenia pierwotnego opracowania były niedostępne. Całkowita częstość incydentów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego w grupach pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,21%) nie różniła się w sposób statystycznie znamienne od grup, w których stosowano inne schematy leczenia lub placebo (2,08%) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. W prospektywnym badaniu oceniającym wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy (średni czas obserwacji 5,5 roku), częstość występowania incydentów, będących pierwotnym punktem końcowym, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji, była podobna u pacjentów otrzymujących rozyglitazon i w grupie pacjentów otrzymujących inne aktywne leczenie [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. W dwóch innych długoterminowych, prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

⁴ W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet. W badaniu, w którym stosowano monoterapię, częstość występowania złamań u kobiet przyjmujących rozyglitazon wynosiła 9,3% (2,7 na 100 pacjento-lat) vs 5,1% (1,5 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej metforminą lub 3,5% (1,3 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej glibenklamidem. W innym długoterminowym badaniu stwierdzono zwiększenie częstości złamań kości u osób przyjmujących rozyglitazon w terapii skojarzonej w porównaniu do aktywnego leczenia w grupie kontrolnej [8,3% vs 5,3%, współczynnik ryzyka 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. U kobiet ryzyko złamań w porównaniu z grupą kontrolną [11,5% vs 6,3%, współczynnik ryzyka 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)] okazało się większe niż u mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [5,3% vs 4,3%, współczynnik ryzyka 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. W celu określenia, czy w dłuższej obserwacji zwiększone jest ryzyko złamań kości u mężczyzn, konieczne są dodatkowe dane. Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z rozyglitazonem częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT, trzykrotnie większej niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2%), i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5% metformina i(lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych była <1,5% niezależnie od grupy leczonej i porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako: rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$ i bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu rozyglitazonu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)	
Reakcje anafilaktyczne	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk płamki żółtej	rzadko
Zaburzenia serca	
Zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby objawiające się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ⁵	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz Zaburzenia układu immunologicznego)	
Obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko
Reakcje skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka)	bardzo rzadko

⁵ Rzadko zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności komórek wątrobowych. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zakończone zgonem.

Glimepiryd

Dane z badań klinicznych i uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, na podstawie danych, dotyczących stosowania glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych glimepirydu zgłaszanych w czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Agranulocytoza	rzadko
Granulocytopenia	rzadko
Pancytopenia	rzadko
Niedokrwistość hemolityczna	rzadko
Małopłytkowość	rzadko
Leukopenia	rzadko
Erytrocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego⁶	
Alergiczne zapalenie naczyń	bardzo rzadko
Reakcje nadwrażliwości ⁷	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia ⁸	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	bardzo rzadko
Biegunka	bardzo rzadko
Nudności	bardzo rzadko
Wzdęcia	bardzo rzadko
Ból brzucha	bardzo rzadko
Dyskomfort w jamie brzusznej	bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych⁹	
Zapalenie wątroby ¹⁰	bardzo rzadko
Zaburzenia czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczka)	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej¹¹	
Nadwrażliwość skóry na światło	bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	
Zmniejszenie stężenia sodu w surowicy	bardzo rzadko

⁶ Możliwe jest wystąpienie nadwrażliwości krzyżowej na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje chemiczne.

⁷ Łagodne reakcje nadwrażliwości mogą nasilać się do ciężkich reakcji przebiegających z dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego, niekiedy ze wstrząsem.

⁸ Zgodnie z danymi dotyczącymi innych pochodnych sulfonilomocznika, hipoglikemia może być długotrwała. Rzadko reakcje hipoglikemiczne mogą charakteryzować się szybkim początkiem, ciężkim przebiegiem i mogą być trudne do wyrównania.

⁹ Może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

¹⁰ Zapalenie wątroby może prowadzić do niewydolności wątroby.

¹¹ Mogą wystąpić objawy alergii skórnej, takie jak świąd, wysypka i pokrzywka.

Mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia, spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania preparatu AVAGLIM.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania rozyglitazonu u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem ochotników rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i był dobrze tolerowany.

Po przedawkowaniu pochodnych sulfonilomocznika, w tym również glimepirydu, może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu hipoglikemia trwająca od 12 do 72 godzin, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą wystąpić z opóźnieniem do 24 godzin po przedawkowaniu leku. Wskazana jest hospitalizacja.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie objawowe i podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Rozyglitazon i glimepiryd silnie wiążą się z białkami i nie można ich usunąć drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD04

Preparat AVAGLIM jest lekiem złożonym, zawierającym dwa leki przeciwcukrzycowe o uzupełniającym się mechanizmie działania, stworzonym w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W skład preparatu wchodzi: maleinian rozyglitazonu, lek z grupy tiazolidynodionów oraz glimepiryd, będący pochodną sulfonilomocznika. Mechanizm działania tiazolidynodionów polega przede wszystkim na zmniejszeniu insulinooporności, pochodne sulfonilomocznika zaś zwiększają wydzielanie insuliny z funkcjonujących komórek beta trzustki. W badaniu, w którym porównywano stosowanie preparatu AVAGLIM z monoterapią rozyglitazonem lub glimepirydem wykazano zwiększającą się poprawę kontroli glikemii, podczas stosowania leku złożonego, w porównaniu z monoterapią. Nie wykazano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa. W programie badań klinicznych dotyczących preparatu złożonego porównywano jedynie leczenie rozyglitazonem i glimepirydem z monoterapią glimepirydem, nie zaś z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Rozyglitazon

Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPAR γ (receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów; ang. peroxisome proliferator activated receptor gamma) i należy do leków przeciwcukrzycowych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.

Działanie przeciwhiperglikemiczne rozyglitazonu wykazano w wielu badaniach przeprowadzonych na modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Dodatkowo rozyglitazon umożliwiał zachowanie czynności komórek β trzustki, czego dowodem jest zwiększenie całkowitej masy wysp trzustkowych i zawartości w nich insuliny, oraz zapobiegał rozwojowi hiperglikemii „z odbicia” w doświadczalnych modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Rozyglitazon nie pobudzał trzustkowego wydzielania insuliny ani nie wywoływał hipoglikemii u myszy i szczurów. Główny metabolit (para-hydroksysiarazan) charakteryzujący się wysokim powinowactwem do rozpuszczalnego ludzkiego receptora PPAR γ , wykazywał względnie silne działanie w teście oceny tolerancji glukozy u otyłych myszy. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie zostało w pełni wyjaśnione.

W badaniach klinicznych działanie obniżające stężenie glukozy rozyglitazonu rozwijało się stopniowo, a zbliżone do maksymalnego zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose - FPG) uzyskuje się po około 8 tygodniach leczenia. Poprawa kontroli glikemii jest związana ze zmniejszeniem glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Podawanie rozyglitazonu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała. W badaniach mechanistycznych wykazano, że zwiększenie masy ciała wynikało głównie z przyrostu podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego i jego zawartości w wątrobie.

Zgodnie z mechanizmem działania, rozyglitazon powodował zmniejszenie oporności na insulinę oraz poprawiał czynność komórek β trzustki. Poprawa kontroli glikemii wiązała się również ze znacznym zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie różnych, ale uzupełniających się mechanizmów działania, dwulekowa terapia doustna rozyglitazonem z pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą prowadziła do sumowania się wpływu tych leków na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie rozyglitazonu raz lub dwa razy na dobę prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znamienne zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63% względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32% względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badanie RECORD (ang. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) było dużym (4447 pacjentów), otwartym, prospektywnym i kontrolowanym badaniem klinicznym (średni czas obserwacji 5,5 roku), w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 nieskutecznie kontrolowaną leczeniem metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Pacjentów tych przydzielano losowo do grup, w których do terapii dołączano rozyglitazon lub metforminę albo pochodną sulfonilomocznika. Średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił około 7 lat. Weryfikowanym, pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średnie dawki leków stosowanych na końcu badania przedstawiono w poniższej tabeli:

Przydzielone losowo leczenie†	Średnia (SD) dawka na końcu przydzielonej terapii
Rozyglitazon (z pochodną sulfonylomocznika lub metforminą)	6,7 (1,9) mg
Pochodna sulfonylomocznika (dodawana do metforminy)	
Glimepiryd*	3,6 (1,8) mg
Metformina (dodawana do pochodnej sulfonylomocznika)	1995,5 (682,6) mg

* Odpowiednie dawki innych pochodnych sulfonylomocznika (glibenklamidu i gliklazydu), zapewniające podobną skuteczność (tj. połowa maksymalnej dawki dobowej).

† Pacjenci, którzy przyjmowali przydzielone leczenie w skojarzeniu z właściwie stosowanym leczeniem wcześniejszym, dla których zgromadzone dane mogły być poddane analizie.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA1c, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA1c względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14%, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonylomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17% ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przerwano łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3% grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13% u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2% pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0% pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Glimepiryd

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w przypadku cukrzycy insulinoniezależnej. Działanie glimepirydu polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd wydaje się mieć wyraźne działanie pozatrzustkowe, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonylomocznika.

Pochodne sulfonylomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych powoduje depolaryzację błony komórkowej komórek beta i poprzez otwarcie kanałów wapniowych prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórki, co powoduje uwalnianie insuliny w wyniku egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się wysoce odwracalnie z białkiem błonowym komórek beta związanym z zależnym od ATP kanałem potasowym, ale miejsce wiązania różni się od tego, które zwykle zajmują inne pochodne sulfonylomocznika.

Działanie pozatrzustkowe obejmuje zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i zmniejszenie wychwyty insuliny przez wątrobę.

Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej mięśni i tkanki tłuszczowej, co powoduje zwiększony wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywołowaną przez lek w izolowanych komórkach tłuszczowych i mięśniowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bifosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Minimalna skuteczna doustna dawka wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Reakcja fizjologiczna na intensywne ćwiczenia fizyczne polegająca na zmniejszeniu wydzielania insuliny, występuje również w trakcie przyjmowania glimepirydu.

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu leku podanego na 30 minut lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą, zadowalająca kontrola metaboliczna utrzymuje się przez całą dobę po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo że hydroksymetabolit glimepirydu powodował niewielkie, lecz znaczące zmniejszenie stężenia glukozy we krwi u zdrowych osób, to jest on w niewielkim stopniu odpowiedzialny za ogólne działanie leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

AVAGLIM

Pojedyncza, doustna dawka glimepirydu, podana 14 zdrowym ochotnikom nie wywierała klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne rozyglitazonu w stanie stacjonarnym. Po podawaniu kolejnych dawek rozyglitazonu przez 8 dni u zdrowych osób dorosłych nie stwierdzono istotnego klinicznie zmniejszenia wartości AUC oraz C_{max} glimepirydu.

W badaniu biorównoważności na czczo, wartości AUC oraz C_{max} rozyglitazonu i AUC glimepirydu, po podaniu pojedynczej dawki leku złożonego 4 mg/4 mg, były biorównoważne w porównaniu z jednoczesnym podaniem 4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

Po posiłku szybkość i stopień wchłaniania po podaniu leku złożonego rozyglitazon-glimepiryd 4 mg/4 mg były porównywalne z jednoczesnym podaniem 4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu. Podanie leku złożonego 4 mg/4 mg wraz z posiłkiem powodowało większą ekspozycję na glimepiryd, w porównaniu z podaniem na czczo. Wartości AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} oraz C_{max} glimepirydu były wówczas zwiększone odpowiednio o około 30%, 19% i 55%. Dla rozyglitazonu wartości C_{max} były zmniejszone o około 32% po podaniu wraz z posiłkiem.

Wartości AUC oraz C_{max} glimepirydu zwiększały się w sposób zależny od dawki po podaniu leku złożonego rozyglitazon-glimepiryd w dawkach 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg i 4 mg/4 mg.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do własności farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład preparatu AVAGLIM.

Rozyglitazon

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rozyglitazonu po doustnym podaniu zarówno dawki 4 mg, jak i 8 mg wynosi około 99%. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1 godzinie po podaniu. W zakresie dawek terapeutycznych stężenia leku w osoczu są w przybliżeniu proporcjonalne do stosowanych dawek.

Podawanie rozyglitazonu z pokarmem nie wpływa na całkowitą ekspozycję na lek (AUC), chociaż stwierdzono niewielkie obniżenie C_{max} (o około 20% do 28%) i opóźnienie t_{max} (do około 1,75 h) w porównaniu do podawania na czczo. Te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego, dlatego

podawanie rozyglitazonu może być całkowicie niezależne od spożywania posiłków. Podwyższone pH w żołądku nie wpływa na wchłanianie rozyglitazonu.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że całkowita objętość dystrybucji rozyglitazonu wynosi około 14 litrów. Stopień wiązania rozyglitazonu z białkami osocza jest wysoki (około 99,8%) i niezależny od stężeń lub wieku. Stopień wiązania głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) z białkami osocza jest bardzo wysoki (> 99,99%).

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, lek ten nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej aktywności przeciwcukrzycowej rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże znaczenia w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP2C9.

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamienego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) oraz słabo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) - patrz punkt 4.5. Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

Całkowity osoczowy klirens rozyglitazonu wynosi około 3 l/godzinę, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 3 do 4 godzin. Nie ma danych wskazujących na to, że może dochodzić do niespodziewanej kumulacji rozyglitazonu w ustroju podczas podawania raz lub dwa razy na dobę. Główną drogą eliminacji jest wydalanie z moczem, przy czym około dwóch trzecich dawki jest eliminowane w ten sposób, natomiast z kałem wydalone jest około 25 % dawki. Ani z moczem, ani z kałem lek nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji znacznika radioaktywnego wynosi około 130 godzin, co oznacza, że eliminacja metabolitów jest bardzo powolna. Podczas wielokrotnego stosowania leku należy spodziewać się kumulacji jego metabolitów w osoczu, a zwłaszcza głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu), dla którego przewidywana jest kumulacja 8-krotna.

Glimepiryd

Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glimepirydu z przewodu pokarmowego jest całkowita (100%). Po doustnym podaniu pojedynczej dawki u zdrowych osób i po podawaniu wielokrotnym u pacjentów z cukrzycą typu 2, glimepiryd wchłaniany jest w znacznym stopniu po 1 godzinie od podania, zaś maksymalne stężenie leku w surowicy (C_{max}) występuje w ciągu około 2,5 godziny po podaniu. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką a wartościami C_{max} i AUC.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym u zdrowych osób wynosiła 8,8 litra (113 ml/kg), zaś całkowity klirens 47,8 ml/min. Stopień wiązania z białkami był większy niż 99,5 %.

Metabolizm

Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, glimepiryd jest całkowicie metabolizowany w procesie biotransformacji oksydacyjnej. Główne metabolity to pochodna cykloheksylohydroksymetylowa (M1) i pochodna karboksylowa (M2). W przemianie glimepirydu do

M1 uczestniczy układ CYP2C9; w dalszym procesie M1 ulega przemianie do M2 z udziałem jednego lub kilku enzymów cytozolowych. W modelu eksperymentalnym stwierdzono, że w odróżnieniu od M2, metabolit M1 posiada około 1/3 aktywności farmakologicznej substancji macierzystej. Znaczenie kliniczne wpływu M1 na zmniejszenie stężenia glukozy pozostaje niejasne.

Eliminacja

Okres połowicznej eliminacji glimepirydu wynosi w przybliżeniu od 5 do 8 godzin. Po podaniu dawki glimepirydu znakowanego radioizotopem C^{14} , około 60% radioaktywności stwierdzono po 7 dniach w moczu, zaś zawartość M1 (dominująca) i M2 w moczu wynosiła od 80 do 90%. Około 40% całkowitej radioaktywności stwierdzono w kale, przy czym zawartość M1 i M2 (dominująca) w kale wynosiła około 70%. Nie stwierdzono obecności niezmienionej substancji czynnej w moczu ani w kale. Nie stwierdzono również istotnego wydzielania glimepirydu lub jego metabolitu M1 do żółci po dożylnym podaniu leku.

Szczególne populacje

Płeć: W zbiorczej analizie populacyjnych danych farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu lub glimepirydu pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Pacjenci w podeszłym wieku: W zbiorczej analizie populacyjnych danych farmakokinetycznych nie stwierdzono, aby wiek miał istotny wpływ na farmakokinetykę rozyglitazonu lub glimepirydu.

Zaburzenia czynności wątroby: Podczas leczenia rozyglitazonem u pacjentów z marskością wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), wartości C_{max} i AUC niezwiązanego leku były 2 i 3 razy wyższe niż u osób zdrowych. Międzyosobnicza zmienność była bardzo duża, obejmowała 7-krotną różnicę AUC niezwiązanego leku pomiędzy pacjentami. Nie prowadzono odpowiednich badań farmakokinetyki glimepirydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie należy stosować preparatu AVAGLIM u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek: Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych. Brak jest danych, dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.3).

U 16 pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami czynności nerek przeprowadzono badanie polegające na zwiększaniu dawki glimepirydu od 1 do 8 mg na dobę w czasie trzech miesięcy. Stwierdzono, że u wszystkich osób z klirensiem kreatyniny poniżej 22 ml/min właściwą kontrolę glikemii uzyskiwano podczas stosowania dawki tylko 1 mg na dobę (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań eksperymentalnych preparatu AVAGLIM. Poniższe stwierdzenia odnoszą się do badań, w których stosowano osobno rozyglitazon lub glimepiryd.

Rozyglitazon

U zwierząt doświadczalnych obserwowano następujące działania niepożądane, które mogą mieć znaczenie kliniczne: zwiększenie całkowitej objętości osocza z jednoczesnym zmniejszeniem parametrów czerwonych krwinek oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Obserwowano również zwiększenie masy wątroby, aktywności ALAT (wyłącznie u psów) oraz ilości tkanki tłuszczowej. Podobne działania obserwowano podczas stosowania innych tiazolidynodionów.

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesięczkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP), podawanie rozyglitazonu w dawce 200 razy przekraczającej dawkę farmakologicznie czynną prowadziło do zwiększenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane, jednakże w badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon przyczyniał się do zwiększonego różnicowania oraz cofania się zmian mutagennych w ludzkich komórkach raka okrężnicy. Ponadto nie wykazano genotoksyczności rozyglitazonu w zestawie badań *in vivo* i *in vitro*. Nie stwierdzono także występowania przypadków nowotworów okrężnicy w badaniach na zwierzętach, w których dwóm gatunkom gryzoni podawano rozyglitazon przez całe życie.

Glimepiryd

Wyniki badań przedklinicznych uzyskane podczas stosowania dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te dotyczą typowych badań farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, karcynogenności i wpływu na płodność. Badania rozwoju płodowego oraz rozwoju prenatalnego i poporodowego ujawniły zaburzenia rozwoju gałki ocznej, kośćca, poronienia oraz zwiększoną częstość obumierania płodów.

Wyniki badań toksycznego wpływu na reprodukcję mogą być związane z właściwościami farmakodynamicznymi glimepirydu.

Glimepiryd jest wydzielany do mleka u karmiących samic szczurów. Duże dawki podawane samicom powodowały hipoglikemię u karmionego potomstwa (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

8 mg/4 mg

Rdzeń tabletki:

Glikolan sodowy skrobi Typ A

Hypromeloza (E464)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/PVDC/aluminium). Opakowania zawierają 14, 28, 56, 84 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27 czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu i w czasie gdy produkt będzie w obrocie, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić gotowość i działanie systemu monitorowania bezpieczeństwa, opisanego w wersji 7.2, przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa opisanym w wersji 4 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawionej w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem wszystkich późniejszych zmian uzgodnionych z CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć

- W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka
- W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka
- Na żądanie EMEA

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAGLIM 4 mg/4 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/glimepiryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek

28 tabletek

56 tabletek

84 tabletki

112 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAGLIM 4 mg/4 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/glimepiryd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAGLIM 8 mg/4 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/glimepiryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 8 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
84 tabletki
112 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

AVAGLIM 8 mg/4 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAGLIM 8 mg/4 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/glimepiryd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

AVAGLIM 4 mg/4 mg, tabletki powlekane
AVAGLIM 8 mg/4 mg, tabletki powlekane
rozyglitazon/glimepiryd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- **Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.**
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.**

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Avaglim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Avaglim
3. Jak stosować Avaglim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Avaglim
6. Inne informacje

1. CO TO JEST AVAGLIM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Tabletki leku Avaglim stanowią połączenie dwóch różnych leków: *rozyglitazonu* i *glimepirydu*. Te dwa leki stosowane są w leczeniu **cukrzycy typu 2**.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, wytwarzanie insuliny (hormonu kontrolującego stężenie glukozy we krwi) jest niewystarczające, albo reakcja na insulinę wytwarzaną przez organizm jest nieprawidłowa. Wspólne działanie rozyglitazonu i glimepirydu powoduje, że organizm lepiej wykorzystuje wytwarzaną przez siebie insulinę, co pomaga zmniejszyć stężenie glukozy we krwi do prawidłowych wartości.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU AVAGLIM

Dla uzyskania właściwej kontroli cukrzycy ważne jest zarówno przyjmowanie leku Avaglim, jak i przestrzeganie zaleceń lekarza dotyczących diety i stylu życia.

Kiedy nie stosować leku Avaglim

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (*nadwrażliwość*) na rozyglitazon, glimepiryd lub którykolwiek z pozostałych składników leku Avaglim (*wymienionych w punkcie 6*), bądź na inne pochodne sulfonilomocznika (np. *glibenklamid*) lub sulfonamidy**
- **jeśli u pacjenta wystąpił zawał serca lub ciężka postać dławicy piersiowej, która była leczona w szpitalu**
- **jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości niewydolność serca**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby**
- **jeśli u pacjenta wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie cukrzycy powodujące szybką utratę masy ciała, nudności lub wymioty)**
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek**
- **jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1. – w tym przypadku konieczne jest inne leczenie.**

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przypuszcza, że występują u niego te okoliczności. Do tego czasu nie należy przyjmować leku Avaglim.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Avaglim

Avaglim nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u tych pacjentów są nieznane.

Jeśli u pacjenta stwierdzono dławicę piersiową (ból w klatce piersiowej) lub chorobę naczyń obwodowych (zmniejszenie dopływu krwi do nóg):

- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, ponieważ Avaglim może być nieodpowiednim lekiem dla tego pacjenta.

Niedokrwistość hemolityczna: jeśli u pacjenta występuje dziedziczna choroba powodująca, że w krwinkach czerwonych nie jest wytwarzana wystarczająca ilość enzymu G6PD, Avaglim może spowodować zbyt szybkie niszczenie krwinek czerwonych (*niedokrwistość hemolityczna*).

- ➔ **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta występuje ta choroba, ponieważ Avaglim może być nieodpowiednim lekiem dla tego pacjenta.

Stany, na które należy zwrócić uwagę

Avaglim i inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy mogą spowodować pogorszenie niektórych istniejących zaburzeń, albo wywołać ciężkie działania niepożądane. Podczas stosowania leku Avaglim należy zwrócić uwagę na pewne objawy, aby zmniejszyć ryzyko powikłań. *Patrz „Stany, na które należy zwrócić uwagę” w punkcie 4.*

Możliwy powrót owulacji

U kobiet z niepłodnością spowodowaną chorobą jajników (taką jak *zespół policystycznych jajników*) po rozpoczęciu stosowania leku Avaglim może dojść do powrotu owulacji. Pacjentki, których to dotyczy powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji, aby zapobiec nieplanowanej ciąży (*patrz „Cięża i karmienie piersią” dalej w punkcie 2*).

Regularne badania krwi

Avaglim może spowodować zmniejszenie liczby niektórych rodzajów komórek krwi. Podczas stosowania leku Avaglim lekarz powinien regularnie przeprowadzać badania krwi.

Kontrola czynności nerek

Podczas stosowania leku Avaglim u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w wieku powyżej 65 lat powinna być kontrolowana czynność nerek.

Stosowanie leku Avaglim z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach oraz o rozpoczęciu stosowania nowych leków. Dotyczy to również preparatów ziołowych i leków, które wydawane są bez recepty.

Wiele leków (lub alkohol) może wpływać na sposób, w jaki Avaglim kontroluje stężenie glukozy we krwi. Stężenie glukozy we krwi może stać się za duże lub za małe (*patrz „Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi” w Punkcie 4*). W przypadku niektórych leków istnieje szczególne prawdopodobieństwo takiego działania; należą do nich:

- gemfibrozyl (stosowany w celu **zmniejszenia stężenia cholesterolu**)
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu **gruźlicy** i innych infekcji)
- flukonazol (stosowany w leczeniu **zakażeń grzybiczych**)

- ➔ **Należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli pacjent uważa, że Avaglim nie działa tak jak powinien, w szczególności, jeśli pacjent stosuje również inne leki. Może być konieczne dostosowanie dawki leku lub zmiana innych stosowanych równocześnie leków.

Podczas przyjmowania pewnych leków stosowanych w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi** (takich jak leki blokujące receptory β -adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna lub rezerpina) może zmniejszyć się odczuwanie niektórych sygnałów ostrzegawczych hipoglikemii (pocenie się, szybkie lub nierówne bicie serca).

- ➔ Niezwykle istotne jest regularne **kontrolowanie stężenia glukozy we krwi**, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, **nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze**.

Avaglim może również zmniejszać lub zwiększać siłę działania leków **zapobiegających powstawaniu zakrzepów** krwi (leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna).

- ➔ **Należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli pacjent stosuje leki przeciwzakrzepowe.

Ciąża i karmienie piersią

- **Stosowanie leku Avaglim w czasie ciąży nie jest zalecane.** Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, należy poinformować o tym lekarza.
- **Nie należy karmić piersią** podczas stosowania leku Avaglim. Składniki leku mogą przedostać się do mleka i mogą zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Avaglim może wywoływać zawroty głowy lub powodować zmniejszenie stężenia glukozy we krwi poniżej prawidłowych wartości (*patrz „Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi” w Punkcie 4*).

- ➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, jeśli pacjent nie czuje się dobrze.

Lek Avaglim zawiera laktozę

Tabletki leku Avaglim zawierają niewielką ilość laktozy. Pacjenci z nietolerancją laktozy lub z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy **nie powinni przyjmować tego leku**.

3. JAK STOSOWAĆ AVAGLIM

Zawsze Avaglim należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy stosować dawki większej niż zalecona przez lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek należy przyjmować

Zwykle stosowana początkowa dawka to jedna tabletka złożona (4 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu) przyjmowana raz na dobę.

Po około 8 tygodniach lekarz może zalecić zwiększenie dawki. Maksymalna dawka to jedna tabletka złożona, zawierająca 8 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu, przyjmowana raz na dobę.

Jak przyjmować lek

Tabletki należy połykać popijając wodą.

Avaglim najlepiej przyjmować tuż przed posiłkiem lub **w czasie posiłku** (zazwyczaj pierwszego głównego posiłku w ciągu dnia).

Tabletki należy przyjmować każdego dnia mniej więcej o tej samej porze. Należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących diety.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Avaglim

W przypadku zażycia zbyt dużej ilości tabletek należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty. Może zaistnieć ryzyko znacznego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi i konieczność leczenia szpitalnego.

Pominięcie zastosowania leku Avaglim

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze.

Nie należy przerywać stosowania leku Avaglim

Avaglim należy stosować tak długo jak zalecił to lekarz. W przypadku zaprzestania stosowania leku Avaglim, stężenie glukozy we krwi nie będzie kontrolowane i stan zdrowia może ulec pogorszeniu. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent chce przerwać stosowanie leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Avaglim może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stany, na które należy zwrócić uwagę

Reakcje alergiczne: Występują bardzo rzadko u osób stosujących Avaglim. Objawy obejmują:

- wypukłą, swędzącą wysypkę (*pokrzywkę*)
- obrzęk, czasami twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu
- zapaść.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów. **Należy przerwać stosowanie leku Avaglim.**

Zatrzymanie płynów i niewydolność serca: Avaglim może spowodować zatrzymanie wody w organizmie (*zatrzymanie płynów*), które prowadzi do obrzęków i zwiększenia masy ciała. Nadmiar płynu w organizmie może powodować pogorszenie istniejących chorób serca lub prowadzić do niewydolności serca. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent stosuje również inne leki przeciwcukrzycowe (takie jak insulina), jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, lub jeśli pacjent jest w wieku powyżej 65 lat. **Należy regularnie kontrolować masę ciała; w przypadku szybkiego jej zwiększenia należy skontaktować się z lekarzem.** Objawy niewydolności serca obejmują:

- skrócony oddech, budzenie się w nocy ze skróconym oddechem
- łatwe męczenie się podczas niewielkich wysiłków fizycznych takich jak chodzenie
- szybkie zwiększenie masy ciała
- obrzęki wokół kostek lub obrzęki stóp.

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów – zarówno jeśli wystąpią po raz pierwszy, jak również gdy nastąpi nasilenie objawów już występujących.

Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (*hipoglikemia*): W pewnych stanach, podczas stosowania leku Avaglim, istnieje zwiększone ryzyko zmniejszenia stężenia glukozy we krwi poniżej granicy normy. Stany te obejmują:

- jednoczesne stosowanie innych leków porzuciwcukrzycowych
- choroby nerek
- mała masa ciała lub niewłaściwa dieta
- sytuacje związane ze stresem (takie jak uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie)

Wczesne objawy zmniejszenia stężenia glukozy we krwi to:

- drżenie, pocenie się, omdlenie
- nerwowość, kołatanie serca
- głód.

Objawy mogą się nasilać, prowadząc do stanu splątania i utraty przytomności.

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów. Może być konieczne zmniejszenie dawek stosowanych leków.

Choroby wątroby: Przed rozpoczęciem stosowania leku Avaglim lekarz zaleci wykonanie badania krwi w celu oceny czynności wątroby. Badania te mogą być powtarzane co pewien czas. Następujące objawy mogą świadczyć o chorobie wątroby:

- nudności i wymioty
- ból brzucha
- utrata łaknienia
- ciemne zabarwienie moczu.

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpią takie objawy.

Choroby oczu: U osób z cukrzycą może wystąpić obrzęk siatkówki w tylnej części oka, który może powodować niewyraźne widzenie (*obrzęk plamki żółtej*). U pacjentów stosujących lek Avaglim lub podobne leki rzadko występował obrzęk plamki żółtej, albo dochodziło do pogorszenia obrzęku już istniejącego.

➔ **Należy omówić z lekarzem** wszelkie obawy dotyczące wzroku.

Złamania kości: U pacjentów z cukrzycą mogą wystąpić złamania kości. Ryzyko może być większe u pacjentów, zwłaszcza kobiet, przyjmujących rozyglitazon dłużej niż rok. Najczęściej występują złamania kości stóp, dłoni lub ramion.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- zmniejszenie stężenia glukozy we krwi poniżej granicy normy (*hypoglikemia*)
- obrzmienia (*obrzęki*) spowodowane zatrzymaniem wody w organizmie.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból w klatce piersiowej (*dławica piersiowa*)
- niewydolność serca
- złamania kości
- zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
- zawroty głowy
- zaparcia
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*), białych krwinek (*leukopenia*) i krwinek uczestniczących w krzepnięciu krwi (*małopłytkowość*)
- niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- nagromadzenie płynu w płucach (*obrzęk płuc*) powodujące skrócenie oddechu
- obrzęk siatkówki w tylnej części oka (*obrzęk plamki żółtej*)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, lub jednego z rodzajów białych krwinek (*granulocytopenia*), które może być bardzo znaczne (*agranulocytoza*), zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (*pancytopenia*)
- nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby (*zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- reakcje alergiczne, zapalenie naczyń krwionośnych (*alergiczne zapalenie naczyń*)
- zwiększenie wrażliwości skóry na słońce, powodujące wysypkę
- zapalenie wątroby, żółte zabarwienie skóry (*żółtaczką*)
- szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała spowodowane zatrzymaniem płynów
- ból brzucha, wzdęcie, mdłości (*nudności*), wymioty lub biegunka
- zmniejszenia stężenia sodu we krwi

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych

➔ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę**, jeżeli którykolwiek z wymienionych objawów niepożądanych nasili się lub stanie się dokuczliwy, albo jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AVAGLIM

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Avaglim po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Jeśli pacjentowi pozostaną niepotrzebne tabletki, nie należy wyrzucać ich do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Avaglim

Substancjami czynnymi leku są rozyglitazon i glimepiryd. Tabletki leku Avaglim dostępne są w różnych dawkach. Każda tabletka zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg rozyglitazonu i 4 mg glimepirydu.

Inne składniki leku to: glikolan sodowy skrobi (typ A), hypromeloza (E464), celuloza mikrokryształiczna (E460), laktoza jednowodna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek czarny lub czerwony (E172).

Jak wygląda lek Avaglim i co zawiera opakowanie

Avaglim 4 mg/4 mg ma postać różowych, trójkątnych, zaokrąglonych tabletek powlekanych. Tabletki są oznaczone napisem „gsk” na jednej stronie i „4/4” na drugiej stronie.

Avaglim 8 mg/4 mg ma postać czerwonych, trójkątnych, zaokrąglonych tabletek powlekanych. Tabletki są oznaczone napisem „gsk” na jednej stronie i „8/4” na drugiej stronie.

Tabletki dostarczane są w opakowaniach zawierających po 14, 28, 56, 84 i 112 tabletek powlekanych w blisterach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań i nie wszystkie dawki leku muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

Wytwórca: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Hiszpania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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 49 10 33 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 7312687
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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.
