

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona correspondente a 4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

Excipiente

- contém lactose (aproximadamente 104 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido cor-de-rosa, triangular arredondado com gravação “gsk” numa das faces e “4/4” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AVAGLIM é indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2 com controlo glicémico insuficiente em doses óptimas de sulfonilureia em monoterapia, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com AVAGLIM deverá ser individualizado para cada doente. Antes do início da terapêutica com AVAGLIM deverá ser efectuada uma avaliação clínica apropriada ao risco do doente desenvolver hipoglicemias (ver secção 4.4).

AVAGLIM deverá ser tomado uma vez por dia imediatamente antes ou durante a refeição (habitualmente a primeira refeição principal do dia). Se uma dose for esquecida, não se deverá aumentar a dose seguinte.

Doentes inadequadamente controlados com glimepirida em monoterapia (habitualmente 4 mg).

Deverá considerar-se a terapêutica concomitante antes do doente mudar para AVAGLIM. Quando clínicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração directa de glimepirida em monoterapia para AVAGLIM. A dose inicial é de 4 mg/dia de rosiglitazona e 4 mg/dia de glimepirida (administrada com um comprimido de AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Doentes que não conseguem atingir o controlo glicémico com pelo menos metade da dose máxima de outra sulfonilureia em monoterapia (excepto clorpropamida, ver secção 4.4). Deverá ser administrado 4 mg de rosiglitazona em associação à dose de sulfonilureia que estava a fazer. Assim que for estabilizado o controlo glicémico com estas doses, AVAGLIM poderá ser introduzido na dose inicial de 4 mg de rosiglitazona/4 mg de glimepirida uma vez por dia.

AVAGLIM poderá ser utilizado para substituir a terapêutica oral dupla estabelecida com sulfonilureia e rosiglitazona, desde que o doente tenha atingido pelo menos metade da dose máxima de sulfonilureia.

A dose do componente rosiglitazona pode ser aumentada após 8 semanas, se necessário. A dose diária máxima recomendada é de 8 mg de rosiglitazona/4 mg de glimepirida (administrada com um comprimido de AVAGLIM 8 mg/4 mg uma vez por dia). O aumento da dose do componente rosiglitazona para 8 mg/dia deverá ser efectuado cuidadosamente após avaliação clínica apropriada de modo a avaliar o risco do doente desenvolver reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos (ver 4.4 e 4.8).

Se ocorrerem sintomas de hipoglicemia, o doente deverá voltar à terapêutica de associação e ajustar a dose de glimepirida conforme apropriado.

Idosos

Devido ao potencial para diminuição da função renal, o início e manutenção da terapêutica com AVAGLIM em doentes idosos deverá ser efectuada sob rigorosa supervisão médica devido à susceptibilidade aumentada para hipoglicemia (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min):

- Os doentes que alterem para AVAGLIM a partir de outras terapêuticas com uma sulfonilureia diferente da glimepirida poderão estar sujeitos a um risco aumentado de hipoglicemia (ver secção 4.4). Recomenda-se monitorização apropriada.

AVAGLIM está contra-indicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

AVAGLIM está contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3).

Crianças e adolescentes

AVAGLIM não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

A utilização de AVAGLIM está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade à rosiglitazona, glimepirida, outras sulfonilureias ou sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes NYHA I a IV)
- um Síndrome Coronário Agudo (angina instável, enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST, NSTEMI, e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, STEMI) (ver secção 4.4)
- compromisso hepático
- compromisso renal grave, i.e. depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (incluindo diálise renal)
- diabetes insulinodependente
- cetoacidose diabética ou coma diabético

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

AVAGLIM não é indicado para utilização em associação com metformina, pelo que não deverá ser utilizado em terapêutica oral tripla da diabetes.

A informação seguinte refere-se a AVAGLIM ou às duas substâncias activas individuais (rosiglitazona e glimepirida).

Hipoglicemia

Os doentes em tratamento com AVAGLIM poderão correr um risco de hipoglicemia dose-dependente (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes em terapêutica de associação com rosiglitazona e clorpropamida não mudem para AVAGLIM, sendo que a clorpropamida tem um tempo de semi-vida longo que poderá aumentar o risco de hipoglicemia. Se estiverem presentes factores de risco de hipoglicemia (incluindo insuficiência renal, baixo peso corporal, má nutrição, administração concomitante com alguns medicamentos (ver secção 4.5) ou alteração do estilo de vida do doente) poderá ser necessário reverter para a terapêutica de associação e diminuir a dose de glimepirida. Deverá ser considerada a alteração para insulina em situações de stress (por ex.: trauma, cirurgia, infecções).

Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

As tiazolidinedionas poderão causar retenção de fluidos o que pode exacerbar ou precipitar os sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. A rosiglitazona pode causar retenção de fluidos dose-dependente. Deverá ser avaliada individualmente a possível contribuição da retenção de fluidos para o aumento de peso, sendo que foi notificado muito raramente, um aumento de peso rápido e excessivo como sinal de retenção de fluidos. Todos os doentes, particularmente aqueles tratados com terapêutica de associação com insulina, com risco de insuficiência cardíaca e aqueles com a função cardíaca reduzida, devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos, incluindo aumento de peso e insuficiência cardíaca. O tratamento com rosiglitazona deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

Também foi notificada insuficiência cardíaca mais frequentemente em doentes com uma história de insuficiência cardíaca; foram também notificados mais frequentemente edema e insuficiência cardíaca em doentes idosos e em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Deverão ser tomadas precauções em doentes com mais de 75 anos devido à experiência limitada neste grupo de doentes. Uma vez que os AINE's e a rosiglitazona estão associados à retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema.

Associação com insulina

Observou-se, em ensaios clínicos, um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi utilizada em associação com insulina. A insulina e a rosiglitazona estão ambas associadas à retenção de fluidos, a administração concomitante poderá aumentar o risco de edema e o risco de doença cardíaca isquémica. A insulina só deverá ser adicionada à terapêutica estabelecida com rosiglitazona em casos excepcionais e sob estreita vigilância.

Isquemia do miocárdio

Uma análise retrospectiva de dados de um conjunto de 42 estudos clínicos de curta duração indicou que o tratamento com rosiglitazona poderá estar associado a um aumento do risco de acontecimentos isquémicos do miocárdio. No entanto, na sua totalidade os dados disponíveis sobre o risco de isquemia cardíaca são inconclusivos (ver secção 4.8). Existem dados limitados de ensaios clínicos em doentes com doença isquémica cardíaca e/ou doença arterial periférica. Por isso, como precaução, a utilização de rosiglitazona não é recomendada nestes doentes, particularmente aqueles com sintomas de isquemia do miocárdio.

Síndrome Coronário Agudo (SCA)

Os doentes com SCA não foram estudados nos ensaios clínicos controlados com rosiglitazona. Tendo em conta o potencial de desenvolvimento da insuficiência cardíaca nestes doentes, o tratamento com rosiglitazona não deverá ser iniciado em doentes com um acontecimento coronário agudo, devendo ser interrompido durante a fase aguda (ver secção 4.3).

Monitorização da função hepática

Verificaram-se casos raros de disfunção hepatocelular durante a experiência de pós-comercialização com rosiglitazona (ver secção 4.8). A experiência de utilização da rosiglitazona em doentes com valores elevados das enzimas hepáticas (ALT > 2,5 vezes o limite superior normal) é limitada. Assim, os valores das enzimas hepáticas deverão ser verificados antes do início do tratamento com AVAGLIM, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com AVAGLIM não deve ser iniciado em doentes com valores basais das enzimas hepáticas aumentados (ALT > 2,5 vezes acima do limite superior normal) ou com qualquer outra evidência de doença hepática. Se os valores de ALT aumentarem para valores acima de 3 vezes o limite superior normal, durante a terapêutica com rosiglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais breve possível. Se os níveis de ALT se mantiverem acima de 3 vezes o limite superior normal, o tratamento deve ser interrompido. No caso de algum doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, podendo incluir náuseas, vômitos, dores abdominais, fadiga, anorexia e/ou urina escura, sem explicação aparente, devem ser verificados os valores das enzimas hepáticas. A decisão da continuação do tratamento com AVAGLIM deve ser do médico assistente com base nos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o tratamento deve ser interrompido.

Afecções oculares

Foram notificados, durante o período de pós-comercialização, novos casos ou agravamento de casos de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual associados às tiazolidinedionas, incluindo a rosiglitazona. Muitos destes doentes apresentaram edema periférico associado. Desconhece-se se existe uma relação directa entre a rosiglitazona e o edema macular, no entanto os médicos deverão estar informados para possibilidade de ocorrência de edema macular se os doentes apresentarem perturbações na acuidade visual, devendo ser considerada a avaliação oftalmológica apropriada.

Doentes com compromisso renal

Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min) poderão correr um risco aumentado de hipoglicemia (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4). Recomenda-se monitorização apropriada.

Mulheres em estado anovulatório pré-menopáusico

Em estudos clínicos, foi administrada rosiglitazona a mulheres na fase de pré-menopausa. Embora tenha sido observado desequilíbrio hormonal nos estudos pré-clínicos (ver secção 5.3), não foram registados efeitos indesejáveis significativos associados a perturbações menstruais. Como consequência do aumento da sensibilidade à insulina, pode ocorrer restabelecimento da ovulação em doentes em estado anovulatório devido à resistência à insulina. As doentes deverão estar conscientes do risco de gravidez (ver secção 4.6).

Aumento de peso

Em ensaios clínicos com rosiglitazona observou-se aumento de peso dose-dependente, o qual foi maior quando a rosiglitazona foi utilizada em associação à insulina. Por este motivo, o peso deverá ser cuidadosamente monitorizado sendo que poderá ser atribuído à acumulação de fluidos que poderá estar relacionada com a insuficiência cardíaca.

Monitorização hematológica

O tratamento com rosiglitazona está associado a uma redução dose-dependente dos níveis de hemoglobina. Nos doentes com valores baixos de hemoglobina antes do início do tratamento, existe um risco acrescido de anemia durante o tratamento com AVAGLIM.

Durante o tratamento com AVAGLIM é necessária a monitorização hematológica periódica (especialmente leucócitos e trombócitos).

O tratamento de doentes com deficiência de G6PD com sulfonilureias pode originar anemia hemolítica. Uma vez que a glimepirida pertence à classe química das sulfonilureias, deverão ser

tomadas precauções em doentes com deficiência de G6PD e considerar uma alternativa não-sulfonilureia.

Afecções ósseas

Estudos de longa duração mostram um aumento da incidência de fracturas ósseas em doentes, particularmente doentes do sexo feminino, a tomar rosiglitazona (ver secção 4.8). A maioria das fracturas ocorreu nos membros superiores e na parte distal dos membros inferiores. Nas mulheres, este aumento da incidência foi notado após o primeiro ano de tratamento e persistiu durante o tratamento a longo prazo. Deverá ser considerado o risco de fractura no tratamento de doentes, em especial doentes do sexo feminino, tratados com rosiglitazona.

Administração com outros medicamentos

A rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: gemfibrozil) ou indutores (p.ex.: rifampicina) do CYP2C8. A glimepirida deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: fluconazol) ou indutores do CYP2C9 (ver secção 4.5). O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste da dose de AVAGLIM dentro do regime posológico recomendado ou consideradas alterações ao tratamento da diabetes.

Intolerância à lactose

Os comprimidos de AVAGLIM contêm lactose, pelo que não deverão ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não existem estudos formais de interacção para AVAGLIM, no entanto o uso concomitante das substâncias activas em doentes em estudos clínicos e na sua vasta utilização clínica não originou interacções inesperadas. Os parágrafos seguintes reflectem a informação disponível acerca das substâncias activas individualmente (rosiglitazona e glimepirida).

Rosiglitazona

Estudos *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada predominantemente pelo CYP2C8, representando o CYP2C9 uma via menor de metabolização.

Não se esperam interacções clinicamente relevantes com substratos ou inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante de rosiglitazona com gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) originou um aumento de duas vezes das concentrações plasmáticas da rosiglitazona. Sendo que existe um potencial aumento do risco de reacções adversas dose-dependentes, poderá ser necessária a diminuição da dose de rosiglitazona. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico (ver secção 4.4).

A administração concomitante de rosiglitazona com rifampicina (um indutor do CYP2C8) originou uma diminuição de 66% na concentração plasmática da rosiglitazona. Não se poderá excluir o facto de outros indutores (p.ex: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Hypericum perforatum) poderem também afectar a exposição à rosiglitazona. Poderá ser necessário aumentar a dose de rosiglitazona. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico (ver secção 4.4).

A administração concomitante da rosiglitazona com os agentes antidiabéticos orais, metformina, glimepirida, glibenclamida e acarbose não resultou em qualquer interacção farmacocinética clinicamente relevante.

Não foram observadas interacções clinicamente relevantes com a digoxina, com o substrato de CYP2C9 varfarina, com os substratos de CYP3A4 nifedipina, etinilestradiol ou noretindrona, após administração concomitante com a rosiglitazona.

Glimepirida

Caso a glimepirida seja administrada simultaneamente com alguns medicamentos, poderão ocorrer aumentos ou diminuições indesejáveis na acção hipoglicemianta da glimepirida. Por este motivo, outros medicamentos só deverão ser tomados com o conhecimento (ou prescrição) do médico.

A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). O seu metabolismo é conhecido por ser influenciado pela administração concomitante de indutores (por ex.: rifampicina) ou inibidores (por ex.: fluconazol) do CYP2C9.

Resultados de um estudo de interacção *in vivo* mencionado na literatura mostram que a AUC da glimepirida é aumentada em aproximadamente duas vezes pelo fluconazol, um dos mais potentes inibidores do CYP2C9.

Com base na experiência com glimepirida e outras sulfonilureias, deverão ser mencionadas as seguintes interacções.

Potenciação do efeito de redução de glucose no sangue, pelo que em alguns casos poderá ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado, por exemplo:

fenilbutazona, azapropazona e oxifenbutazona,
insulina e medicamentos antidiabéticos,
metformina,
salicilatos e ácido p-amino-salicílico,
esteróides anabolizantes e hormonas masculinas,
cloranfenicol,
anticoagulantes cumarínicos,
fenfluramina,
fibratos,
inibidores da ECA,
fluoxetina,
alopurinol,
simpaticolíticos,
ciclo-, tro- e ifosfamidas,

sulfinpirazona,
algumas sulfamidas de longa duração,
tetraciclinas,
inibidores da MAO,
antibióticos quinolonas,
probenecide,
miconazol,
pentoxifilina (dose parentérica elevada),
tritoqualina,
fluconazol.

Diminuição do efeito de redução de glucose no sangue, pelo que poderão ocorrer casos de níveis aumentados de glucose no sangue quando um dos seguintes fármacos é administrado, por exemplo:

estrogénios e progestagénios,
saluréticos, diuréticos tiazídicos,
agentes estimuladores da tiróide, glucocorticóides,
derivados da fenotiazina, clorpromazina,
adrenalina e simpaticomiméticos,
ácido nicotínico (doses elevadas) e derivados do ácido nicotínico,
laxantes (utilização a longo prazo),
fenitoína, diazóxido,
glucagrina, barbitúricos e rifampicina,
acetozolamida.

Os antagonistas H2, bloqueadores beta, clonidina e reserpina poderão originar potenciação ou diminuição do efeito de redução de glucose no sangue.

Sob a influência de fármacos simpaticolíticos como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra-regulação adrenérgica para a hipoglicemia poderão estar reduzidos ou ausentes.

O consumo de álcool poderá potenciar ou diminuir de uma forma imprevisível a acção hipoglicemiante da glimepirida.

A glimepirida poderá potenciar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição durante a gravidez ou aleitamento para AVAGLIM.

Foram notificados casos em que a rosiglitazona atravessou a placenta humana, sendo detectável em tecidos fetais.

Não existem dados suficientes sobre a utilização de ambas as substâncias activas (rosiglitazona e glimepirida) em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Assim, AVAGLIM não deverá ser utilizado durante a gravidez, sendo recomendada a utilização de insulina. Se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento com AVAGLIM deverá ser interrompido.

Tanto a rosiglitazona como a glimepirida foram detectadas no leite de animais de experiência. Desconhece-se se o aleitamento poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. AVAGLIM não deverá ser utilizado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deverá ser tido em consideração o potencial para hipoglicemia quando for considerada a capacidade do doente para realizar tarefas que requeiram avaliação, capacidades motoras ou cognitivas (por ex.: conduzir).

4.8 Efeitos indesejáveis

Estão descritas de seguida as reacções adversas para cada um dos componentes de AVAGLIM. As reacções adversas relacionadas com a associação fixa só são referidas caso não tenham sido observadas para um dos componentes de AVAGLIM ou se ocorreram com maior frequência do que a descrita para um dos componentes.

AVAGLIM

Dados de estudos clínicos em dupla ocultação confirmam que o perfil de segurança da rosiglitazona em associação com glimepirida é semelhante ao perfil de efeitos adversos combinado para as duas substâncias activas. Os dados limitados de AVAGLIM são também consistentes com este perfil de efeitos adversos combinado.

Rosiglitazona

Dados dos ensaios clínicos

São referidas de seguida, por sistemas de classes de órgãos e frequência absoluta, reacções adversas para cada regime terapêutico. Para as reacções adversas relacionadas com a dose, as categorias de frequência referem-se à dose mais elevada de rosiglitazona. As categorias de frequências não têm em consideração outros factores como a variação da duração do estudo, condições pré-existentes e características iniciais dos doentes. As categorias de frequência das reacções adversas atribuídas com base na experiência dos ensaios clínicos poderão não reflectir a frequência dos acontecimentos adversos que ocorrem durante a prática clínica. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100, < 1/10$; e pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$.

A tabela 1 descreve as reacções adversas identificadas numa revisão de ensaios clínicos envolvendo mais de 5000 doentes tratados com rosiglitazona. Em cada sistema de classes de órgãos, as reacções adversas estão descritas na tabela por ordem decrescente de frequência para o regime terapêutico de rosiglitazona em monoterapia. Em cada grupo de frequência, as reacções adversas são descritas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Frequência das reacções adversas identificadas nos ensaios clínicos com rosiglitazona

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico	
	Rosiglitazona em monoterapia	Rosiglitazona com sulfonilureia
Doenças do sangue e do sistema linfático		
anemia	Frequentes	Frequentes
leucopenia		Frequentes
trombocitopenia		Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
hipercolesterolemia ¹	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes	Frequentes
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes	Pouco frequentes
hipoglicemia		Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso		
onturas*		Frequentes
Cardiopatias		
insuficiência cardíaca ²		Frequentes
isquémia cardíaca ³ *	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais		
obstipação	Frequentes	Frequentes
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
fracturas ósseas ⁴	Frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
edema	Frequentes	Muito frequentes

*A categoria de frequência atribuída à incidência basal destes acontecimentos, retirada a partir dos dados do grupo placebo dos ensaios clínicos, é “frequente”.

¹ A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia ou terapêutica oral dupla). Os níveis elevados de colesterol total estiveram associados ao aumento das LDLc e HDLc, no entanto a razão de colesterol total:HDLc manteve-se inalterada ou melhorou nos estudos a longo prazo. Em geral, estes aumentos foram ligeiros a moderados e habitualmente não requereram a interrupção do tratamento.

² Foi observado um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi adicionada a regimes de tratamento com uma sulfonilureia (em associação dupla ou tripla), sendo aparentemente mais elevada com 8 mg de rosiglitazona em comparação com 4 mg de rosiglitazona (dose diária total). A incidência de insuficiência cardíaca na terapêutica de associação com insulina (rosiglitazona adicionada à terapêutica estabelecida com insulina) foi de 2,4%, comparada com 1,1%

de insulina isolada. Para além disso, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, classes NYHA I-II, um ensaio clínico controlado com placebo com duração de um ano, demonstrou um agravamento ou possível agravamento da insuficiência cardíaca em 6,4% dos doentes tratados com rosiglitazona, comparado com 3,5% em doentes a receber placebo.

³ Numa análise retrospectiva dos dados do conjunto de 42 ensaios clínicos de curta duração, a incidência total de acontecimentos tipicamente associados a isquémica cardíaca foi mais elevada para os regimes terapêuticos contendo rosiglitazona, 2,00%, *versus* comparadores activos em associação e placebo, 1,53% [taxa de risco (TR) 1,30 (Intervalo de confiança (IC) 95%, 1,004 – 1,69)]. Este risco aumentou quando a rosiglitazona foi adicionada à terapêutica já estabelecida com insulina e em doentes a tomar nitratos para doença cardíaca isquémica conhecida. Numa actualização a esta análise retrospectiva, que incluiu 10 estudos adicionais que cumpriram os critérios de inclusão mas que não se encontravam disponíveis no momento da análise original, a incidência global de acontecimentos tipicamente associados a isquemia cardíaca não foi estatisticamente diferente para os regimes contendo rosiglitazona, 2,21% *versus* comparadores activos em associação e placebo, 2,08% [TR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. Num estudo prospectivo de resultados cardiovasculares (seguimento médio de 5,5 anos) os acontecimentos do objectivo primário de morte cardiovascular e hospitalização foram semelhantes entre a rosiglitazona e os comparadores activos [TR 0,99 (95% IC 0,85 - 1,16)]. Outros dois ensaios clínicos controlados, de longa duração, prospectivos e aleatorizados (9620 doentes, duração do estudo >3 anos em cada estudo), comparando a rosiglitazona com alguns outros antidiabéticos orais aprovados ou placebo, não confirmaram ou excluíram o potencial risco de isquemia cardíaca. Na globalidade, os dados disponíveis sobre o risco de isquemia cardíaca são inconclusivos.

⁴ Estudos a longo prazo mostraram um aumento da incidência de fracturas ósseas em doentes, particularmente doentes do sexo feminino, a tomar rosiglitazona. Num estudo em monoterapia, a incidência em mulheres para a rosiglitazona foi de 9,3% (2,7 doentes por 100 doentes-ano) vs 5,1% (1,5 doentes por 100 doentes-ano) para a metformina ou 3,5% (1,3 doentes por 100 doentes-ano) para a glibenclamida. Num outro estudo de longa duração, verificou-se um aumento da incidência de fracturas ósseas para os sujeitos do grupo da rosiglitazona em associação em comparação com o controlo activo [8,3% vs 5,3%, Taxa de risco 1,57 (95% IC 1,26 – 1,97)]. O risco de fractura foi aparentemente mais elevado em mulheres relativamente ao controlo [11,5 % vs 6,3%, Taxa de risco 1,82 (95% IC 1,37 – 2,41)], do que em homens relativamente ao controlo [5,3% vs 4,3%, Taxa de risco 1,23 (95% IC 0,85 - 1,77)]. Serão necessários dados adicionais para determinar se existe um risco aumentado de fractura em homens após um período de seguimento mais longo. A maioria das fracturas notificadas localizavam-se nos membros superiores e na parte distal dos membros inferiores (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos de dupla ocultação com a rosiglitazona, a incidência do aumento da Alanina AminoTransferase (ALT) maior que três vezes o limite superior do valor normal foi igual à do grupo placebo (0,2%) e inferior à relativa às substâncias activas de comparação (0,5% metformina /sulfonilureias). A incidência de todos os efeitos adversos relativos aos sistemas hepático e biliar foi <1,5% em qualquer grupo de tratamento e semelhante ao placebo.

Dados do período de pós-comercialização

Para além das reacções adversas identificadas nos ensaios clínicos, as reacções adversas apresentadas na tabela 2 foram identificadas durante a utilização de rosiglitazona após a sua aprovação. As frequências são definidas do seguinte modo: raros $\geq 1/10000$, <1/1000 e muito raros <1/10000 incluindo notificações isoladas.

Tabela 2. Frequência de reacções adversas identificadas no período de pós-comercialização para a rosiglitazona

Reacção adversa	Frequência
Doenças do metabolismo e da nutrição	
aumento de peso rápido e excessivo	Muito raros
Doenças do sistema imunitário (ver Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas)	
reacção anafiláctica	Muito raros
Afecções oculares	
edema macular	Raros
Cardiopatias	
insuficiência cardíaca congestiva/edema pulmonar	Raros
Afecções hepatobiliares	
disfunção hepática, evidenciada principalmente por elevação das enzimas hepáticas ⁵	Raros
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (ver Doenças do sistema imunitário)	
angioedema	Muito raros
reacções cutâneas (p. ex.: urticária, prurido, erupção cutânea)	Muito raros

⁵ Foram notificados casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular. Foram notificados muito raramente casos fatais.

Glimepirida

Dados dos ensaios clínicos e período de pós-comercialização

A tabela 3 refere as reacções adversas por sistemas de classes de órgãos e categoria de frequência com base na experiência com glimepirida e outras sulfonilureias. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10000, < 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$ incluindo notificações isoladas).

Tabela 3. Frequência de reacções adversas identificadas nos ensaios clínicos e período de pós-comercialização para a glimepirida

Reacção adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	
agranulocitose	Raros
granulocitopenia	Raros
pancitopenia	Raros
anemia hemolítica	Raros
trombocitopenia	Raros
leucopenia	Raros
eritrocitopenia	Raros
Doenças do sistema imunitário⁶	
vasculite alérgica	Muito raros
reacções de hipersensibilidade ⁷	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemia ⁸	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	
vómitos	Muito raros
diarreia	Muito raros
náuseas	Muito raros
distensão abdominal	Muito raros
dor abdominal	Muito raros
desconforto abdominal	Muito raros
Afecções hepatobiliares⁹	
hepatite ¹⁰	Muito raros
compromisso da função hepática (p. ex.: com colestase e icterícia)	Muito raros
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos¹¹	
hipersensibilidade da pele à luz	Muito raros
Exames complementares de diagnóstico	
diminuição sérica de sódio	Muito raros

⁶É possível a alergia cruzada às sulfonilureias, sulfonamidas ou substâncias relacionadas.

⁷Reacções de hipersensibilidade ligeiras poderão evoluir para reacções graves com dispneia, diminuição da pressão arterial e por vezes choque.

⁸Com base no conhecimento das outras sulfonilureias, a hipoglicemia pode ser prolongada. Raramente, as reacções de hipoglicemia ocorrem imediatamente podendo ser graves e nem sempre de correcção fácil.

⁹Poderá ocorrer elevação das enzimas hepáticas.

¹⁰A hepatite poderá progredir para insuficiência hepática.

¹¹Poderão ocorrer reacções de hipersensibilidade da pele como prurido, erupções cutâneas e urticária.

Poderão ocorrer distúrbios visuais transitórios, especialmente no início do tratamento devido a alterações nos níveis sanguíneos de glucose.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativamente à sobredosagem com AVAGLIM.

Os dados disponíveis em relação à sobredosagem com rosiglitazona em seres humanos são limitados. Em estudos clínicos em voluntários, a rosiglitazona foi administrada em doses orais únicas até 20 mg, tendo sido bem tolerada.

Uma elevada sobredosagem com sulfonilureia, incluindo glimepirida, poderá resultar em hipoglicemia grave com risco de vida, com duração de 12 a 72 horas, que poderá recorrer após recuperação aparente. Os sintomas poderão surgir até 24 horas após a ingestão. Deverá ser considerada a hospitalização conforme apropriado.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. A rosiglitazona e a glimepirida apresentam uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, pelo que não é esperada a sua eliminação por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD04

AVAGLIM combina dois agentes antidiabéticos com mecanismos de acção complementares para melhorar o controlo da glicemia de doentes com diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, membro da classe das tiazolidinedionas e glimepirida, membro da classe das sulfonilureias.

As tiazolidinedionas actuam principalmente por redução da resistência à insulina enquanto que as sulfonilureias actuam principalmente por estimulação da libertação de insulina a partir das células β pancreáticas. Um estudo que comparou AVAGLIM à monoterapia com rosiglitazona ou glimepirida demonstrou um benefício acrescido da associação fixa em relação à monoterapia no controlo da glicemia. Não foram observados novos dados de segurança. O programa de ensaios clínicos que suporta esta associação fixa apenas comparou a rosiglitazona e a glimepirida à monoterapia com glimepirida e não à monoterapia com outras sulfonilureias.

Rosiglitazona

A rosiglitazona é um agonista selectivo do receptor nuclear PPAR γ (receptor do proliferador peroxisomal gama activado) e é um membro da classe das tiazolidinedionas, dos medicamentos antidiabéticos. Reduz a glicemia através da redução da resistência à insulina no tecido adiposo, músculo esquelético e fígado.

A actividade antidiabética da rosiglitazona tem sido demonstrada numa série de modelos animais de diabetes tipo 2. Além disso, em modelos animais de diabetes tipo 2, a rosiglitazona preservou a função das células β , o que é demonstrado pelo aumento da massa dos ilhéus pancreáticos e do seu conteúdo em insulina, e previu o desenvolvimento de hiperglicemia declarada. A rosiglitazona não estimulou a secreção pancreática de insulina nem induziu hipoglicemia em ratos e ratinhos. O principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) com grande afinidade para o PPAR γ solúvel humano, exibiu uma potência relativamente elevada num teste de tolerância à glucose em ratos obesos. A relevância clínica destas observações ainda não foi completamente esclarecida.

Em ensaios clínicos, os efeitos de diminuição da glucose observados com a rosiglitazona são graduais no início, com reduções na glucose plasmática em jejum (GPJ) próximas do máximo evidentes ao fim de aproximadamente 8 semanas de tratamento. A melhoria do controlo da glicemia está associada à redução da glucose em jejum e pós-prandial.

A rosiglitazona esteve associada a aumentos no peso. Em estudos mecanísticos, o aumento de peso demonstrou ser predominantemente devido ao aumento da gordura subcutânea com diminuição da gordura visceral e intra-hepática.

A rosiglitazona em associação com metformina reduziu a resistência à insulina e melhorou a função das células β pancreáticas, o que é consistente com o seu mecanismo de ação. A melhoria do controlo da glicemia foi também associada à diminuição significativa em ácidos gordos livres. Em consequência de mecanismos de ação diferentes mas complementares, a terapêutica em associação de rosiglitazona com metformina, resultou em efeitos aditivos no controlo da glicemia de doentes diabéticos tipo 2.

Em estudos com duração máxima de três anos, a rosiglitazona administrada uma ou duas vezes por dia em terapêutica oral dupla com metformina originou uma melhoria sustentada do controlo da glicemia (GPJ e HbA1c). Em doentes obesos observou-se um efeito de redução da glucose mais pronunciado. Não foi completado um estudo de efeitos com rosiglitazona, não estando por isso demonstrados os benefícios a longo prazo associados ao melhor controlo da glicemia.

O ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) foi um ensaio controlado, multicêntrico, em dupla ocultação, com uma duração de tratamento de 4-6 anos (duração mediana de 4 anos), no qual se comparou a rosiglitazona em doses de 4 a 8 mg/dia à metformina (500 mg a 2000 mg/dia) e à glibenclamida (2,5 a 15 mg/dia) em 4351 indivíduos sem tratamento farmacológico prévio, recentemente diagnosticados (≤ 3 anos) com diabetes tipo 2. O tratamento com rosiglitazona reduziu significativamente o risco de atingir falência da monoterapia (GPJ $>10,0$ mmol/L) em 63% relativamente à glibenclamida (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e em 32% relativamente à metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante o decorrer do estudo (até 72 meses de tratamento). Isto traduz-se numa incidência cumulativa de falência do tratamento de 10,3% para a rosiglitazona, 14,8% para a metformina e 23,3% para os doentes tratados com glibenclamida. No global, 43%, 47% e 42% dos indivíduos nos grupos rosiglitazona, glibenclamida e metformina respectivamente, abandonaram o ensaio devido a outras razões que não a falência da monoterapia. O impacto destes dados na progressão da doença ou nos resultados microvasculares ou macrovasculares não foi determinado (ver secção 4.8). Neste estudo, os acontecimentos adversos observados foram consistentes com o perfil de acontecimentos adversos conhecido para cada um dos tratamentos, incluindo aumento de peso continuado com rosiglitazona. Foi verificada, em mulheres tratadas com rosiglitazona, uma observação adicional de aumento da incidência de fracturas ósseas (ver secções 4.4 e 4.8).

O estudo RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) foi um estudo controlado de grandes dimensões (4447 indivíduos), aberto, prospectivo, (seguimento médio de 5,5 anos) em que os doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina ou sulfonilureia foram aleatorizados para associação com rosiglitazona ou metformina ou sulfonilureia. A duração média da diabetes nestes doentes era de aproximadamente 7 anos. O objectivo primário adjudicado foi a hospitalização cardiovascular (que incluía hospitalizações por insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular. As doses médias no final do tratamento aleatorizado estão descritas na tabela seguinte:

Tratamento aleatorizado†	Dose (DP) média no final do tratamento aleatorizado
Rosiglitazona (tanto SU ou metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilureia (em adição à metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (em adição à sulfonilureia)	1995,5 (682,6) mg

*Doses de eficácia relativa semelhante (i.e. aproximadamente metade da dose máxima) a outras sulfonilureias (glibenclamida e gliclazida).

† Doentes que fizeram o tratamento designado conforme aleatorizado, em associação com o tratamento de base correcto, e com dados avaliáveis.

Não foi observada diferença no número de acontecimentos adjudicados do objectivo primário para a rosiglitazona (321/2220) *versus* controlo activo (323/2227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), atingindo o critério de não-inferioridade pré-definido de 1,20 (não-inferioridade $p = 0,02$). O HR e o IC para os objectivos secundários chave foram: mortalidade por qualquer causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), EACM (Eventos Adversos Cardíacos *Major* – morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, AVC) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), morte cardiovascular (HR 0,84, CI 0,59-1,18), enfarte agudo do miocárdio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e AVC (HR 0,72, IC 0,49-1,06). Num sub-estudo aos 18 meses, a terapêutica de associação dupla com rosiglitazona foi não-inferior relativamente à associação de sulfonilureia com metformina na redução da HbA1c. Na análise final aos 5 anos, foi observada uma redução média ajustada a partir do valor inicial da HbA1c de 0,14% para os doentes em rosiglitazona em associação à metformina *versus* um aumento de 0,17% para os doentes a tomar sulfonilureia em associação à metformina durante o tratamento com terapêutica de associação dupla aleatorizada ($p < 0,0001$ para a diferença de tratamento). Foi observada uma redução média ajustada na HbA1c de 0,24% para os doentes a tomar rosiglitazona em associação à sulfonilureia, *versus* uma redução na HbA1c de 0,10% para os doentes a tomar metformina em associação à sulfonilureia ($p = 0,0083$ para a diferença de tratamento). Verificou-se um aumento significativo na insuficiência cardíaca (fatal e não-fatal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) e fracturas ósseas (Taxa de risco 1,57, IC 1,26-1,97) nos regimes de tratamento contendo rosiglitazona comparado com o controlo activo (ver secções 4.4 e 4.8). Um total de 564 doentes abandonou o seguimento cardiovascular, contabilizando 12,3% dos doentes de rosiglitazona e 13% dos doentes controlo; representando 7,2% de doentes-ano perdidos para o seguimento de acontecimentos cardiovasculares e 2,0% de doentes-ano perdidos para o seguimento de mortalidade por qualquer causa.

Glimepirida

A glimepirida é uma substância activa hipoglicemianta oral que pertence ao grupo das sulfonilureias. Pode ser usada na diabetes mellitus não insulino-dependente.

A glimepirida actua essencialmente pela estimulação da libertação da insulina pelas células beta pancreáticas. Como com outras sulfonilureias, este efeito baseia-se num aumento da resposta da célula beta pancreática ao estímulo fisiológico da glucose. Para além disso, a glimepirida parece ter efeitos extrapancreáticos acentuados, também postulados para outras sulfonilureias.

As sulfonilureias regulam a secreção de insulina fechando o canal do potássio sensível ao ATP na membrana da célula beta. Ao fechar o canal do potássio, induz-se a despolarização da célula beta o que leva à abertura dos canais do cálcio e portanto a um aumento à entrada de cálcio na célula. Este processo irá activar a libertação de insulina por exocitose.

A glimepirida liga-se com uma taxa de troca elevada à proteína da membrana da célula beta que está associada ao canal de potássio sensível ao ATP mas que é diferente do local de ligação habitual das sulfonilureias.

Os efeitos extrapancreáticos incluem uma melhoria da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e uma diminuição da captação da insulina pelo fígado.

A glimepirida eleva rapidamente o número das moléculas de transporte da glucose nas membranas plasmáticas das células musculares e adiposas, de que resulta uma estimulação da captação de glucose.

A glimepirida aumenta a actividade da fosfolipase C específica do glicosilfosfatidinositol, o que pode estar relacionado com a lipogénesis e a glicogénesis induzida pelo medicamento em células musculares e adiposas isoladas.

A glimepirida inibe a produção hepática de glucose ao elevar a concentração intracelular de frutose-2,6-bifosfato que por sua vez inibe a gluconeogénesis.

A dose oral eficaz mínima é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida depende da dose e é reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo, isto é, a redução da secreção de insulina, mantém-se durante o tratamento com glimepirida.

Não houve diferenças significativas no efeito quer o medicamento fosse tomado 30 minutos ou

imediatamente antes de uma refeição. Em doentes diabéticos, com uma dose única diária, pode-se obter um bom controlo metabólico durante as 24 horas.

Embora o metabolito hidroxilado da glimepirida cause uma ligeira mas significativa redução da glicemia sérica, só é responsável por uma pequena parte do efeito farmacológico total.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

AVAGLIM

Doses orais individuais em 14 adultos saudáveis não provocaram efeito clinicamente significativo do steady-state da farmacocinética da rosiglitazona. Não se observaram reduções clinicamente significativas na AUC e $C_{\text{máx}}$ da glimepirida após doses repetidas de rosiglitazona durante oito dias em indivíduos adultos saudáveis.

Num estudo de bioequivalência em condições de jejum, a AUC e $C_{\text{máx}}$ da rosiglitazona e a AUC da glimepirida, após uma dose única de 4 mg/4 mg do comprimido da associação fixa mostraram ser bioequivalentes à administração concomitante de 4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

No estadio pós-prandial, a taxa e extensão da absorção da associação rosiglitazona-glimepirida 4 mg/4 mg, foi equivalente à administração concomitante de 4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida. A administração da associação 4 mg/4 mg com alimentos originou um aumento na exposição à glimepirida, quando comparado com a administração em jejum. A AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ e $C_{\text{máx}}$ aumentaram em média 30%, 19% e 55%, respectivamente. Para a rosiglitazona os valores da $C_{\text{máx}}$ diminuíram aproximadamente 32% com os alimentos.

A AUC e $C_{\text{máx}}$ da glimepirida aumentaram de uma forma dose-proporcional após administração de rosiglitazona-glimepirida 4 mg/1 mg/, 4 mg/2 mg e 4 mg/4 mg.

Os parágrafos seguintes reflectem as propriedades farmacocinéticas das substâncias activas de AVAGLIM individualmente.

Rosiglitazona

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da rosiglitazona, tanto após uma dose oral de 4 mg, como de 8 mg, é cerca de 99%. O pico de concentração plasmática é atingido cerca de uma hora após a toma. As concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose acima do intervalo de dose terapêutica.

A administração de rosiglitazona com alimentos não resultou em nenhuma alteração à exposição global (AUC), embora tenham sido observados uma pequena diminuição na $C_{\text{máx}}$ (cerca de 20% a 28%) e um atraso no $t_{\text{máx}}$ (aproximadamente 1,75 h), em comparação com a administração em jejum. Estas pequenas alterações não são clinicamente significativas e, por conseguinte, não é necessário administrar rosiglitazona em nenhum momento em particular, em relação às refeições. A absorção da rosiglitazona não é afectada por aumentos no pH gástrico.

Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume de distribuição da rosiglitazona é cerca de 14 litros. A ligação da rosiglitazona às proteínas plasmáticas é elevada (aproximadamente 99,8%) e não é influenciada pela concentração ou pela idade. A ligação às proteínas do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) é muito elevada (> 99,99%).

Metabolismo

A metabolização da rosiglitazona é extensa, não havendo nenhum composto similar a ser excretado na forma inalterada. As principais vias de metabolização são a N-desmetilação e a hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e ácido glucorónico. A contribuição do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) para a actividade antidiabética global da rosiglitazona, no ser humano, não foi

completamente esclarecida e não se pode excluir que o metabolito possa contribuir para essa actividade. Contudo, isto não coloca questões de segurança relativamente a populações alvo ou especiais, dado que a insuficiência hepática é contra-indicada e que foram incluídos doentes idosos e doentes com insuficiência renal ligeira a moderada em número considerável nos estudos clínicos de fase III.

Estudos *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada predominantemente pelo CYP2C8, com uma contribuição menor pelo CYP2C9.

Uma vez que não há inibição significativa *in vitro* de CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A com a rosiglitazona, existe uma baixa probabilidade de interacções significativas a nível da metabolização com substâncias metabolizadas por estas enzimas P450. A rosiglitazona demonstrou inibição moderada de CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) e inibição baixa de CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que, *in vivo*, a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9.

Eliminação

A depuração plasmática total da rosiglitazona é de cerca de 3 l/h e o tempo de semi-vida de eliminação final da rosiglitazona é aproximadamente de 3 a 4 horas. Não há evidência de acumulação não esperada de rosiglitazona após uma ou duas doses diárias. A principal via de excreção é a urina, sendo cerca de dois terços da dose eliminados por esta via, enquanto que cerca de 25% da dose é eliminada pelas fezes. Não é excretado fármaco intacto na urina ou fezes. O tempo de semi-vida final para a radioactividade foi de cerca de 130 horas, indicando que a eliminação de metabolitos é muito lenta. Prevê-se acumulação de metabolitos no plasma após doses repetidas, especialmente com o metabolito principal (para-hidroxi-sulfato), para o qual se prevê uma acumulação de 8 vezes.

Glimepirida

Absorção

A glimepirida é completamente absorvida (100%) pelo tracto gastrintestinal após administração oral. Os estudos com doses únicas em indivíduos saudáveis e com doses múltiplas em doentes com diabetes mellitus Tipo 2 mostraram absorção significativa da glimepirida no período de 1 hora após administração e $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 2,5 horas. Existe uma correlação linear entre a dose e a $C_{\text{máx}}$ e AUC.

Distribuição

Após administração intravenosa em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição foi de 8,8 litros (113 ml/kg), e a depuração corporal total foi de 47,8 ml/min. A ligação às proteínas plasmáticas foi superior a 99,5%.

Metabolismo

A glimepirida é completamente metabolizada por biotransformação oxidativa após administração intravenosa ou oral. Os metabolitos principais são o derivado ciclohexil hidroxi metil (M1) e o derivado carboxil (M2). O CYP2C9 mostrou estar envolvido na biotransformação da glimepirida em M1. O M1 é posteriormente metabolizado em M2 por uma ou várias enzimas citosólicas. Num modelo animal, o M1, ao contrário do M2, possui cerca de 1/3 da actividade farmacológica quando comparado com a substância que lhe dá origem. O significado clínico do efeito de M1 na diminuição da glucose não é claro.

Eliminação

A semi-vida de eliminação da glimepirida é de aproximadamente de 5 a 8 horas. Quando se administrou ^{14}C -glimepirida por via oral, aproximadamente 60% da radioactividade total foi recuperada na urina em sete dias, representando o M1 (predominante) e o M2 80 a 90% do recuperado na urina. Aproximadamente 40% da radioactividade total foi recuperada nas fezes, representando o M1 (predominante) e o M2 cerca de 70% do recuperado nas fezes. Não foi recuperada qualquer substância inicial na urina ou nas fezes. Após administração intravenosa em doentes, não se observou excreção significativa de glimepirida ou do seu metabolito M1 a nível biliar.

Populações especiais

Sexo: Na análise farmacocinética da amostragem populacional, não se verificaram diferenças significativas entre a farmacocinética da rosiglitazona ou da glimepirida nos homens e nas mulheres.

Idosos: Na análise farmacocinética da amostragem populacional, o factor idade não demonstrou influenciar significativamente a farmacocinética da rosiglitazona ou da glimepirida.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a $C_{\text{máx.}}$ e a AUC da fracção livre do fármaco foram 2 a 3 vezes superiores às verificadas em indivíduos normais. A variação entre indivíduos foi maior, com uma diferença, entre os doentes de 7 vezes maior em AUC da fracção livre do fármaco. Não foram realizados estudos farmacocinéticos adequados com glimepirida em doentes com compromisso da função hepática. Assim, AVAGLIM não deverá ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3).

Insuficiência Renal: Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da rosiglitazona em doentes com compromisso da função renal ou com doença renal terminal em hemodiálise crónica. Não existem dados da utilização de glimepirida em doentes em diálise renal (ver secção 4.3).

Um estudo de dose múltipla com glimepirida, realizado com 16 doentes com diabetes mellitus Tipo 2 e insuficiência renal utilizando um intervalo de doses entre 1 a 8 mg por dia durante três meses, mostrou que todos os doentes com depuração da creatinina menor que 22 ml/min tiveram controlo adequado da glicemia com um regime posológico de apenas 1 mg por dia (ver secção 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de AVAGLIM. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com rosiglitazona ou glimepirida individualmente.

Rosiglitazona

Os efeitos indesejáveis observados em estudos realizados em animais com possível relevância para o uso clínico, foram os seguintes: um aumento do volume plasmático, acompanhado por uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos e aumento no peso do coração. Foram também observados aumentos no peso do fígado, na ALT plasmática (apenas no cão) e no tecido adiposo. Foram observados efeitos semelhantes com outras tiazolidinedionas.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração da rosiglitazona a ratos durante a fase média-final de gestação foi associada a morte fetal e desenvolvimento fetal retardado. Além disso, a rosiglitazona inibiu a síntese ovárica de estradiol e de progesterona e diminuiu os níveis plasmáticos destas hormonas, causando efeitos nos ciclos estrogénico/menstrual e na fertilidade (ver secção 4.4).

Num modelo animal de polipose adenomatósica familiar (FAP), o tratamento com rosiglitazona em doses 200 vezes superiores à dose farmacologicamente activa aumentou a multiplicidade tumoral no cólon. A relevância desta observação é desconhecida. No entanto, a rosiglitazona promoveu diferenciação e reversão de alterações mutagénicas em células cancerígenas do cólon humano *in vitro*. Além disso, a rosiglitazona não foi genotóxica numa série de estudos de genotoxicidade *in vivo* e *in vitro* e não houve evidência de tumores do cólon em estudos com rosiglitazona realizados ao longo da vida em duas espécies de roedores.

Glimepirida

Os efeitos pré-clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica ou foram causados pelo efeito farmacodinâmico (hipoglicemia) da substância. Estes dados foram baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e fertilidade. Os estudos sobre o desenvolvimento embriofetal e

desenvolvimento pré e pós-natal revelaram malformações oculares, anormalidades a nível do esqueleto, abortos e aumento da taxa de morte fetal.

Os resultados da toxicidade reprodutiva poderão estar relacionados com a acção farmacodinâmica da glimepirida. A glimepirida é excretada no leite de ratos a amamentar. As doses elevadas administradas a ratos fêmea a amamentar causou hipoglicemia nos ratos jovens amamentados (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Carboximetilamido sódico Tipo A

Hipromelose (E464)

Celulose microcristalina (E460)

Lactose mono-hidratada

Esterato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos (PVC/PVDC/alumínio). Embalagens de 14, 28, 56, 84 ou 112 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

27 Junho 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona correspondente a 8 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

Excipiente

- contém lactose (aproximadamente 235 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido vermelho, biconvexo, triangular arredondado com gravação "gsk" numa das faces e "8/4" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AVAGLIM é indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2 com controlo glicémico insuficiente em doses óptimas de sulfonilureia em monoterapia, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com AVAGLIM deverá ser individualizado para cada doente. Antes do início da terapêutica com AVAGLIM deverá ser efectuada uma avaliação clínica apropriada ao risco do doente desenvolver hipoglicemias (ver secção 4.4).

AVAGLIM deverá ser tomado uma vez por dia imediatamente antes ou durante a refeição (habitualmente a primeira refeição principal do dia). Se uma dose for esquecida, não se deverá aumentar a dose seguinte.

Doentes inadequadamente controlados com glimepirida em monoterapia (habitualmente 4 mg).
Deverá considerar-se a terapêutica concomitante antes do doente mudar para AVAGLIM. Quando clínicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração directa de glimepirida em monoterapia para AVAGLIM. A dose inicial é de 4 mg/dia de rosiglitazona e 4 mg/dia de glimepirida (administrada com um comprimido de AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Doentes que não conseguem atingir o controlo glicémico com pelo menos metade da dose máxima de outra sulfonilureia em monoterapia (excepto clorpropamida, ver secção 4.4). Deverá ser administrado 4 mg de rosiglitazona em associação à dose de sulfonilureia que estava a fazer. Assim que for estabilizado o controlo glicémico com estas doses, AVAGLIM poderá ser introduzido na dose inicial de 4 mg de rosiglitazona/4 mg de glimepirida uma vez por dia.

AVAGLIM poderá ser utilizado para substituir a terapêutica oral dupla estabelecida com sulfonilureia e rosiglitazona, desde que o doente tenha atingido pelo menos metade da dose máxima de sulfonilureia.

A dose do componente rosiglitazona pode ser aumentada após 8 semanas, se necessário. A dose diária máxima recomendada é de 8 mg de rosiglitazona/4 mg de glimepirida (administrada com um comprimido de AVAGLIM 8 mg/4 mg uma vez por dia). O aumento da dose do componente rosiglitazona para 8 mg/dia deverá ser efectuado cuidadosamente após avaliação clínica apropriada de modo a avaliar o risco do doente desenvolver reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos (ver 4.4 e 4.8).

Se ocorrerem sintomas de hipoglicemia, o doente deverá voltar à terapêutica de associação e ajustar a dose de glimepirida conforme apropriado.

Idosos

Devido ao potencial para diminuição da função renal, o início e manutenção da terapêutica com AVAGLIM em doentes idosos deverá ser efectuada sob rigorosa supervisão médica devido à susceptibilidade aumentada para hipoglicemia (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min):

- Os doentes que alterem para AVAGLIM a partir de outras terapêuticas com uma sulfonilureia diferente da glimepirida poderão estar sujeitos a um risco aumentado de hipoglicemia (ver secção 4.4). Recomenda-se monitorização apropriada.

AVAGLIM está contra-indicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

AVAGLIM está contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3).

Crianças e adolescentes

AVAGLIM não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

A utilização de AVAGLIM está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade à rosiglitazona, glimepirida, outras sulfonilureias ou sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes NYHA I a IV)
- um Síndrome Coronário Agudo (angina instável, enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST, NSTEMI, e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, STEMI) (ver secção 4.4)
- compromisso hepático
- compromisso renal grave, i.e. depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (incluindo diálise renal)
- diabetes insulinodependente
- cetoacidose diabética ou coma diabético

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

AVAGLIM não é indicado para utilização em associação com metformina, pelo que não deverá ser utilizado em terapêutica oral tripla da diabetes.

A informação seguinte refere-se a AVAGLIM ou às duas substâncias activas individuais (rosiglitazona e glimepirida).

Hipoglicemia

Os doentes em tratamento com AVAGLIM poderão correr um risco de hipoglicemia dose-dependente (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes em terapêutica de associação com rosiglitazona e clorpropamida não mudem para AVAGLIM, sendo que a clorpropamida tem um tempo de semi-vida longo que poderá aumentar o risco de hipoglicemia. Se estiverem presentes factores de risco de hipoglicemia (incluindo insuficiência renal, baixo peso corporal, má nutrição, administração concomitante com alguns medicamentos (ver secção 4.5) ou alteração do estilo de vida do doente) poderá ser necessário reverter para a terapêutica de associação e diminuir a dose de glimepirida. Deverá ser considerada a alteração para insulina em situações de stress (por ex.: trauma, cirurgia, infecções).

Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

As tiazolidinedionas poderão causar retenção de fluidos o que pode exacerbar ou precipitar os sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. A rosiglitazona pode causar retenção de fluidos dose-dependente. Deverá ser avaliada individualmente a possível contribuição da retenção de fluidos para o aumento de peso, sendo que foi notificado muito raramente, um aumento de peso rápido e excessivo como sinal de retenção de fluidos. Todos os doentes, particularmente aqueles tratados com terapêutica de associação com insulina, com risco de insuficiência cardíaca, e aqueles com a função cardíaca reduzida, devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos, incluindo aumento de peso e insuficiência cardíaca. O tratamento com rosiglitazona deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

Também foi notificada insuficiência cardíaca mais frequentemente em doentes com uma história de insuficiência cardíaca; foram também notificados mais frequentemente edema e insuficiência cardíaca em doentes idosos e em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Deverão ser tomadas precauções em doentes com mais de 75 anos devido à experiência limitada neste grupo de doentes. Uma vez que os AINE's e a rosiglitazona estão associados à retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema.

Associação com insulina

Observou-se, em ensaios clínicos, um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi utilizada em associação com insulina. A insulina e a rosiglitazona estão ambas associadas à retenção de fluidos, a administração concomitante poderá aumentar o risco de edema e o risco de doença cardíaca isquémica. A insulina só deverá ser adicionada à terapêutica estabelecida com rosiglitazona em casos excepcionais e sob estreita vigilância.

Isquemia do miocárdio

Uma análise retrospectiva de dados de um conjunto de 42 estudos clínicos de curta duração indicou que o tratamento com rosiglitazona poderá estar associado a um aumento do risco de acontecimentos isquémicos do miocárdio. No entanto, na sua totalidade os dados disponíveis sobre o risco de isquemia cardíaca são inconclusivos (ver secção 4.8). Existem dados limitados de ensaios clínicos em doentes com doença isquémica cardíaca e/ou doença arterial periférica. Por isso, como precaução, a utilização de rosiglitazona não é recomendada nestes doentes, particularmente aqueles com sintomas de isquemia do miocárdio.

Síndrome Coronário Agudo (SCA)

Os doentes com SCA não foram estudados nos ensaios clínicos controlados com rosiglitazona. Tendo em conta o potencial de desenvolvimento da insuficiência cardíaca nestes doentes, o tratamento com rosiglitazona não deverá ser iniciado em doentes com um acontecimento coronário agudo, devendo ser interrompido durante a fase aguda (ver secção 4.3).

Monitorização da função hepática

Verificaram-se casos raros de disfunção hepatocelular durante a experiência de pós-comercialização com rosiglitazona (ver secção 4.8). A experiência de utilização da rosiglitazona em doentes com valores elevados das enzimas hepáticas (ALT > 2,5 vezes o limite superior normal) é limitada. Assim, os valores das enzimas hepáticas deverão ser verificados antes do início do tratamento com AVAGLIM, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com AVAGLIM não deve ser iniciado em doentes com valores basais das enzimas hepáticas aumentados (ALT > 2,5 vezes acima do limite superior normal) ou com qualquer outra evidência de doença hepática. Se os valores de ALT aumentarem para valores acima de 3 vezes o limite superior normal, durante a terapêutica com rosiglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais breve possível. Se os níveis de ALT se mantiverem acima de 3 vezes o limite superior normal, o tratamento deve ser interrompido. No caso de algum doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, podendo incluir náuseas, vômitos, dores abdominais, fadiga, anorexia e/ou urina escura, sem explicação aparente, devem ser verificados os valores das enzimas hepáticas. A decisão da continuação do tratamento com AVAGLIM deve ser do médico assistente com base nos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o tratamento deve ser interrompido.

Afecções oculares

Foram notificados, durante o período de pós-comercialização, novos casos ou agravamento de casos de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual associados às tiazolidinedionas, incluindo a rosiglitazona. Muitos destes doentes apresentaram edema periférico associado. Desconhece-se se existe uma relação directa entre a rosiglitazona e o edema macular, no entanto os médicos deverão estar informados para possibilidade de ocorrência de edema macular se os doentes apresentarem perturbações na acuidade visual, devendo ser considerada a avaliação oftalmológica apropriada.

Doentes com compromisso renal

Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min) poderão correr um risco aumentado de hipoglicemia (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4). Recomenda-se monitorização apropriada.

Mulheres em estado anovulatório pré-menopáusico

Em estudos clínicos, foi administrada rosiglitazona a mulheres na fase de pré-menopausa. Embora tenha sido observado desequilíbrio hormonal nos estudos pré-clínicos (ver secção 5.3), não foram registados efeitos indesejáveis significativos associados a perturbações menstruais. Como consequência do aumento da sensibilidade à insulina, pode ocorrer restabelecimento da ovulação em doentes em estado anovulatório devido à resistência à insulina. As doentes deverão estar conscientes do risco de gravidez (ver secção 4.6).

Aumento de peso

Em ensaios clínicos com rosiglitazona observou-se aumento de peso dose-dependente, o qual foi maior quando a rosiglitazona foi utilizada em associação à insulina. Por este motivo, o peso deverá ser cuidadosamente monitorizado sendo que poderá ser atribuído à acumulação de fluidos que poderá estar relacionada com a insuficiência cardíaca.

Monitorização hematológica

O tratamento com rosiglitazona está associado a uma redução dose-dependente dos níveis de hemoglobina. Nos doentes com valores baixos de hemoglobina antes do início do tratamento, existe um risco acrescido de anemia durante o tratamento com AVAGLIM.

Durante o tratamento com AVAGLIM é necessária a monitorização hematológica periódica (especialmente leucócitos e trombócitos).

O tratamento de doentes com deficiência de G6PD com sulfonilureias pode originar anemia hemolítica. Uma vez que a glimepirida pertence à classe química das sulfonilureias, deverão ser tomadas precauções em doentes com deficiência de G6PD e considerar uma alternativa não-sulfonilureia.

Afecções ósseas

Estudos de longa duração mostram um aumento da incidência de fracturas ósseas em doentes, particularmente doentes do sexo feminino, a tomar rosiglitazona (ver secção 4.8). A maioria das fracturas ocorreu nos membros superiores e na parte distal dos membros inferiores. Nas mulheres, este aumento da incidência foi notado após o primeiro ano de tratamento e persistiu durante o tratamento a longo prazo. Deverá ser considerado o risco de fractura no tratamento de doentes, em especial doentes do sexo feminino, tratados com rosiglitazona.

Administração com outros medicamentos

A rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: gemfibrozil) ou indutores (p.ex.: rifampicina) do CYP2C8. A glimepirida deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: fluconazol) ou indutores do CYP2C9 (ver secção 4.5). O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste da dose de AVAGLIM dentro do regime posológico recomendado ou consideradas alterações ao tratamento da diabetes.

Intolerância à lactose

Os comprimidos de AVAGLIM contêm lactose, pelo que não deverão ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não existem estudos formais de interacção para AVAGLIM, no entanto o uso concomitante das substâncias activas em doentes em estudos clínicos e na sua vasta utilização clínica não originou interacções inesperadas. Os parágrafos seguintes reflectem a informação disponível acerca das substâncias activas individualmente (rosiglitazona e glimepirida).

Rosiglitazona

Estudos *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada predominantemente pelo CYP2C8, representando o CYP2C9 uma via menor de metabolização.

Não se esperam interacções clinicamente relevantes com substratos ou inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante de rosiglitazona com gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) originou um aumento de duas vezes das concentrações plasmáticas da rosiglitazona. Sendo que existe um potencial aumento do risco de reacções adversas dose-dependentes, poderá ser necessária a diminuição da dose de rosiglitazona. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico (ver secção 4.4).

A administração concomitante de rosiglitazona com rifampicina (um indutor do CYP2C8) originou uma diminuição de 66% na concentração plasmática da rosiglitazona. Não se poderá excluir o facto de outros indutores (p.ex: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Hypericum perforatum) poderem também afectar a exposição à rosiglitazona. Poderá ser necessário aumentar a dose de rosiglitazona. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico (ver secção 4.4).

A administração concomitante da rosiglitazona com os agentes antidiabéticos orais, metformina, glimepirida, glibenclamida e acarbose não resultou em qualquer interacção farmacocinética clinicamente relevante.

Não foram observadas interacções clinicamente relevantes com a digoxina, com o substrato de CYP2C9 varfarina, com os substratos de CYP3A4 nifedipina, etinilestradiol ou noretindrona, após administração concomitante com a rosiglitazona.

Glimepirida

Caso a glimepirida seja administrada simultaneamente com alguns medicamentos, poderão ocorrer aumentos ou diminuições indesejáveis na acção hipoglicemianta da glimepirida. Por este motivo, outros medicamentos só deverão ser tomados com o conhecimento (ou prescrição) do médico.

A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). O seu metabolismo é conhecido por ser influenciado pela administração concomitante de indutores (por ex.: rifampicina) ou inibidores (por ex.: fluconazol) do CYP2C9.

Resultados de um estudo de interacção *in vivo* mencionado na literatura mostram que a AUC da glimepirida é aumentada em aproximadamente duas vezes pelo fluconazol, um dos mais potentes inibidores do CYP2C9.

Com base na experiência com glimepirida e outras sulfonilureias, deverão ser mencionadas as seguintes interacções.

Potenciação do efeito de redução de glucose no sangue, pelo que em alguns casos poderá ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado, por exemplo:

fenilbutazona, azapropazona e oxifenbutazona,
insulina e medicamentos antidiabéticos,
metformina,
salicilatos e ácido p-amino-salicílico,
esteróides anabolizantes e hormonas masculinas,
cloranfenicol,
anticoagulantes cumarínicos,
fenfluramina,
fibratos,
inibidores da ECA,
fluoxetina,
alopurinol,
simpaticolíticos,
ciclo-, tro- e ifosfamidas,

sulfinpirazona,
algumas sulfamidas de longa duração,
tetraciclinas,
inibidores da MAO,
antibióticos quinolonas,
probenecide,
miconazol,
pentoxifilina (dose parentérica elevada),
tritoqualina,
fluconazol.

Diminuição do efeito de redução de glucose no sangue, pelo que poderão ocorrer casos de níveis aumentados de glucose no sangue quando um dos seguintes fármacos é administrado, por exemplo:

estrogénios e progestagénios,
saluréticos, diuréticos tiazídicos,
agentes estimuladores da tiróide, glucocorticóides,
derivados da fenotiazina, clorpromazina,
adrenalina e simpaticomiméticos,
ácido nicotínico (doses elevadas) e derivados do ácido nicotínico,
laxantes (utilização a longo prazo),
fenitoína, diazóxido,
glucagina, barbitúricos e rifampicina,
acetozolamida.

Os antagonistas H2, bloqueadores beta, clonidina e reserpina poderão originar potenciação ou diminuição do efeito de redução de glucose no sangue.

Sob a influência de fármacos simpaticolíticos como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra-regulação adrenérgica para a hipoglicemia poderão estar reduzidos ou ausentes.

O consumo de álcool poderá potenciar ou diminuir de uma forma imprevisível a acção hipoglicemianta da glimepirida.

A glimepirida poderá potenciar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição durante a gravidez ou aleitamento para AVAGLIM.

Foram notificados casos em que a rosiglitazona atravessou a placenta humana, sendo detectável em tecidos fetais.

Não existem dados suficientes sobre a utilização de ambas as substâncias activas (rosiglitazona e glimepirida) em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Assim, AVAGLIM não deverá ser utilizado durante a gravidez, sendo recomendada a utilização de insulina. Se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento com AVAGLIM deverá ser interrompido.

Tanto a rosiglitazona como a glimepirida foram detectadas no leite de animais de experiência. Desconhece-se se o aleitamento poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. AVAGLIM não deverá ser utilizado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deverá ser tido em consideração o potencial para hipoglicemia quando for considerada a capacidade do doente para realizar tarefas que requeiram avaliação, capacidades motoras ou cognitivas (por ex.: conduzir).

4.8 Efeitos indesejáveis

Estão descritas de seguida as reacções adversas para cada um dos componentes de AVAGLIM. As reacções adversas relacionadas com a associação fixa só são referidas caso não tenham sido observadas para um dos componentes de AVAGLIM ou se ocorreram com maior frequência do que a descrita para um dos componentes.

AVAGLIM

Dados de estudos clínicos em dupla ocultação confirmam que o perfil de segurança da rosiglitazona em associação com glimepirida é semelhante ao perfil de efeitos adversos combinado para as duas substâncias activas. Os dados limitados de AVAGLIM são também consistentes com este perfil de efeitos adversos combinado.

Rosiglitazona

Dados dos ensaios clínicos

São referidas de seguida, por sistemas de classes de órgãos e frequência absoluta, reacções adversas para cada regime terapêutico. Para as reacções adversas relacionadas com a dose, as categorias de frequência referem-se à dose mais elevada de rosiglitazona. As categorias de frequências não têm em consideração outros factores como a variação da duração do estudo, condições pré-existentes e características iniciais dos doentes. As categorias de frequência das reacções adversas atribuídas com base na experiência dos ensaios clínicos poderá não reflectir a frequência dos acontecimentos adversos que ocorrem durante a prática clínica. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100, < 1/10$; e pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$.

A tabela 1 descreve as reacções adversas identificadas numa revisão de ensaios clínicos envolvendo mais de 5000 doentes tratados com rosiglitazona. Em cada sistema de classes de órgãos, as reacções

adversas estão descritas na tabela por ordem decrescente de frequência para o regime terapêutico de rosiglitazona em monoterapia. Em cada grupo de frequência, as reacções adversas são descritas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Frequência das reacções adversas identificadas nos ensaios clínicos com rosiglitazona

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico	
	Rosiglitazona em monoterapia	Rosiglitazona com sulfonilureia
Doenças do sangue e do sistema linfático		
anemia	Frequentes	Frequentes
leucopenia		Frequentes
trombocitopenia		Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
hipercolesterolemia ¹	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes	Frequentes
hiperlipemias	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes	Pouco frequentes
hipoglicemias		Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso		
tonturas*		Frequentes
Cardiopatias		
insuficiência cardíaca ²		Frequentes
isquémia cardíaca ^{3*}	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais		
obstipação	Frequentes	Frequentes
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
fracturas ósseas ⁴	Frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
edema	Frequentes	Muito frequentes

*A categoria de frequência atribuída à incidência basal destes acontecimentos, retirada a partir dos dados do grupo placebo dos ensaios clínicos, é “frequente”.

¹ A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia ou terapêutica oral dupla). Os níveis elevados de colesterol total estiveram associados ao aumento das LDLc e HDLc, no entanto a razão de colesterol total:HDLc manteve-se inalterada ou melhorou nos estudos a longo prazo. Em geral, estes aumentos foram ligeiros a moderados e habitualmente não requereram a interrupção do tratamento.

² Foi observado um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi adicionada a regimes de tratamento com uma sulfonilureia (em associação dupla ou tripla), sendo aparentemente mais elevada com 8 mg de rosiglitazona em comparação com 4 mg de rosiglitazona (dose diária total). A incidência de insuficiência cardíaca na terapêutica de associação com insulina (rosiglitazona adicionada à terapêutica estabelecida com insulina) foi de 2,4%, comparada com 1,1% de insulina isolada. Para além disso, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, classes NYHA I-II, um ensaio clínico controlado com placebo com duração de um ano, demonstrou um

agravamento ou possível agravamento da insuficiência cardíaca em 6,4% dos doentes tratados com rosiglitazona, comparado com 3,5% em doentes a receber placebo.

³ Numa análise retrospectiva dos dados do conjunto de 42 ensaios clínicos de curta duração, a incidência total de acontecimentos tipicamente associados a isquémica cardíaca foi mais elevada para os regimes terapêuticos contendo rosiglitazona, 2,00%, *versus* comparadores activos em associação e placebo, 1,53% [taxa de risco (TR) 1,30 (Intervalo de confiança (IC) 95%, 1,004 – 1,69)]. Este risco aumentou quando a rosiglitazona foi adicionada à terapêutica já estabelecida com insulina e em doentes a tomar nitratos para doença cardíaca isquémica conhecida. Numa actualização a esta análise retrospectiva, que incluiu 10 estudos adicionais que cumpriram os critérios de inclusão mas que não se encontravam disponíveis no momento da análise original, a incidência global de acontecimentos tipicamente associados a isquemia cardíaca não foi estatisticamente diferente para os regimes contendo rosiglitazona, 2,21% *versus* comparadores activos em associação e placebo, 2,08% [TR 1,098 (IC 95% 0,809-1,354)]. Num estudo prospectivo de resultados cardiovasculares (seguimento médio de 5,5 anos) os acontecimentos do objectivo primário de morte cardiovascular e hospitalização foram semelhantes entre a rosiglitazona e os comparadores activos [TR 0,99 (95% IC 0,85 - 1,16)]. Outros dois ensaios clínicos controlados, de longa duração, prospectivos e aleatorizados (9620 doentes, duração do estudo >3 anos em cada estudo), comparando a rosiglitazona com alguns outros antidiabéticos orais aprovados ou placebo, não confirmaram ou excluíram o potencial risco de isquemia cardíaca. Na globalidade, os dados disponíveis sobre o risco de isquemia cardíaca são inconclusivos.

⁴ Estudos a longo prazo mostraram um aumento da incidência de fracturas ósseas em doentes, particularmente doentes do sexo feminino, a tomar rosiglitazona. Num estudo em monoterapia, a incidência em mulheres para a rosiglitazona foi de 9,3% (2,7 doentes por 100 doentes-ano) vs 5,1% (1,5 doentes por 100 doentes-ano) para a metformina ou 3,5% (1,3 doentes por 100 doentes-ano) para a glibenclamida. Num outro estudo de longa duração, verificou-se um aumento da incidência de fracturas ósseas para os sujeitos do grupo da rosiglitazona em associação em comparação com o controlo activo [8,3% vs 5,3%, Taxa de risco 1,57 (95% IC 1,26 – 1,97)]. O risco de fractura foi aparentemente mais elevado em mulheres relativamente ao controlo [11,5 % vs 6,3%, Taxa de risco 1,82 (95% IC 1,37 – 2,41)], do que em homens relativamente ao controlo [5,3% vs 4,3%, Taxa de risco 1,23 (95% IC 0,85 - 1,77)]. Serão necessários dados adicionais para determinar se existe um risco aumentado de fractura em homens após um período de seguimento mais longo. A maioria das fracturas notificadas localizavam-se nos membros superiores e na parte distal dos membros inferiores (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos de dupla ocultação com a rosiglitazona, a incidência do aumento da Alanina AminoTransferase (ALT) maior que três vezes o limite superior do valor normal foi igual à do grupo placebo (0,2%) e inferior à relativa às substâncias activas de comparação (0,5% metformina /sulfonilureias). A incidência de todos os efeitos adversos relativos aos sistemas hepático e biliar foi <1,5% em qualquer grupo de tratamento e semelhante ao placebo.

Dados do período de pós-comercialização

Para além das reacções adversas identificadas nos ensaios clínicos, as reacções adversas apresentadas na tabela 2 foram identificadas durante a utilização de rosiglitazona após a sua aprovação. As frequências são definidas do seguinte modo: raros $\geq 1/10000$, <1/1000 e muito raros <1/10000 incluindo notificações isoladas.

Tabela 2. Frequência de reacções adversas identificadas no período de pós-comercialização para a rosiglitazona

Reacção adversa	Frequência
Doenças do metabolismo e da nutrição	
aumento de peso rápido e excessivo	Muito raros
Doenças do sistema imunitário (ver Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas)	
reacção anafiláctica	Muito raros
Afecções oculares	
edema macular	Raros
Cardiopatias	
insuficiência cardíaca congestiva/edema pulmonar	Raros
Afecções hepatobiliares	
disfunção hepática, evidenciada principalmente por elevação das enzimas hepáticas ⁵	Raros
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (ver Doenças do sistema imunitário)	
angioedema	Muito raros
reacções cutâneas (p. ex.: urticária, prurido, erupção cutânea)	Muito raros

⁵ Foram notificados casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular. Foram notificados muito raramente casos fatais.

Glimepirida

Dados dos ensaios clínicos e período de pós-comercialização

A tabela 3 refere as reacções adversas por sistemas de classes de órgãos e categoria de frequência com base na experiência com glimepirida e outras sulfonilureias. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10000, < 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$ incluindo notificações isoladas).

Tabela 3. Frequência de reacções adversas identificadas nos ensaios clínicos e período de pós-comercialização para a glimepirida

Reacção adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	
agranulocitose	Raros
granulocitopenia	Raros
pancitopenia	Raros
anemia hemolítica	Raros
trombocitopenia	Raros
leucopenia	Raros
eritrocitopenia	Raros
Doenças do sistema imunitário ⁶	
vasculite alérgica	Muito raros
reacções de hipersensibilidade ⁷	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemias ⁸	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	
vómitos	Muito raros
diarreia	Muito raros
náuseas	Muito raros
distensão abdominal	Muito raros
dor abdominal	Muito raros
desconforto abdominal	Muito raros
Afecções hepatobiliares ⁹	
hepatite ¹⁰	Muito raros
compromisso da função hepática (p. ex.: com colestase e icterícia)	Muito raros
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos ¹¹	
hipersensibilidade da pele à luz	Muito raros
Exames complementares de diagnóstico	
diminuição sérica de sódio	Muito raros

⁶ É possível a alergia cruzada às sulfonilureias, sulfonamidas ou substâncias relacionadas.

⁷ Reacções de hipersensibilidade ligeiras poderão evoluir para reacções graves com dispneia, diminuição da pressão arterial e por vezes choque.

⁸ Com base no conhecimento das outras sulfonilureias, a hipoglicemias pode ser prolongada.

Raramente, as reacções de hipoglicemias ocorrem imediatamente podendo ser graves e nem sempre de correcção fácil.

⁹ Poderá ocorrer elevação das enzimas hepáticas.

¹⁰ A hepatite poderá progredir para insuficiência hepática.

¹¹ Poderão ocorrer reacções de hipersensibilidade da pele como prurido, erupções cutâneas e urticária.

Poderão ocorrer distúrbios visuais transitórios, especialmente no início do tratamento devido a alterações nos níveis sanguíneos de glucose.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativamente à sobredosagem com AVAGLIM.

Os dados disponíveis em relação à sobredosagem com rosiglitazona em seres humanos são limitados. Em estudos clínicos em voluntários, a rosiglitazona foi administrada em doses orais únicas até 20 mg, tendo sido bem tolerada.

Uma elevada sobredosagem com sulfonilureia, incluindo glimepirida, poderá resultar em hipoglicemia grave com risco de vida, com duração de 12 a 72 horas, que poderá recorrer após recuperação aparente. Os sintomas poderão surgir até 24 horas após a ingestão. Deverá ser considerada a hospitalização conforme apropriado.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. A rosiglitazona e a glimepirida apresentam uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, pelo que não é esperada a sua eliminação por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD04

AVAGLIM combina dois agentes antidiabéticos com mecanismos de acção complementares para melhorar o controlo da glicemia de doentes com diabetes tipo 2: maleato de rosiglitazona, membro da classe das tiazolidinedionas e glimepirida, membro da classe das sulfonilureias.

As tiazolidinedionas actuam principalmente por redução da resistência à insulina enquanto que as sulfonilureias actuam principalmente por estimulação da libertação de insulina a partir das células β pancreáticas. Um estudo que comparou AVAGLIM à monoterapia com rosiglitazona ou glimepirida demonstrou um benefício acrescido da associação fixa em relação à monoterapia no controlo da glicemia. Não foram observados novos dados de segurança. O programa de ensaios clínicos que suporta esta associação fixa apenas comparou a rosiglitazona e a glimepirida à monoterapia com glimepirida e não à monoterapia com outras sulfonilureias.

Rosiglitazona

A rosiglitazona é um agonista selectivo do receptor nuclear PPAR γ (receptor do proliferador peroxisomal gama activado) e é um membro da classe das tiazolidinedionas, dos medicamentos antidiabéticos. Reduz a glicemia através da redução da resistência à insulina no tecido adiposo, músculo esquelético e fígado.

A actividade antidiabética da rosiglitazona tem sido demonstrada numa série de modelos animais de diabetes tipo 2. Além disso, em modelos animais de diabetes tipo 2, a rosiglitazona preservou a função das células β , o que é demonstrado pelo aumento da massa dos ilhés pancreáticos e do seu conteúdo em insulina, e previu o desenvolvimento de hiperglicemia declarada. A rosiglitazona não estimulou a secreção pancreática de insulina nem induziu hipoglicemia em ratos e ratinhos. O principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) com grande afinidade para o PPAR γ solúvel humano, exibiu uma potência relativamente elevada num teste de tolerância à glucose em ratos obesos. A relevância clínica destas observações ainda não foi completamente esclarecida.

Em ensaios clínicos, os efeitos de diminuição da glucose observados com a rosiglitazona são graduais no início, com reduções na glucose plasmática em jejum (GPJ) próximas do máximo evidentes ao fim

de aproximadamente 8 semanas de tratamento. A melhoria do controlo da glicemia está associada à redução da glucose em jejum e pós-prandial.

A rosiglitazona esteve associada a aumentos no peso. Em estudos mecanísticos, o aumento de peso demonstrou ser predominantemente devido ao aumento da gordura subcutânea com diminuição da gordura visceral e intra-hepática.

A rosiglitazona em associação com metformina reduziu a resistência à insulina e melhorou a função das células β pancreáticas, o que é consistente com o seu mecanismo de ação. A melhoria do controlo da glicemia foi também associada à diminuição significativa em ácidos gordos livres. Em consequência de mecanismos de ação diferentes mas complementares, a terapêutica em associação de rosiglitazona com metformina, resultou em efeitos aditivos no controlo da glicemia de doentes diabéticos tipo 2.

Em estudos com duração máxima de três anos, a rosiglitazona administrada uma ou duas vezes por dia em terapêutica oral dupla com metformina originou uma melhoria sustentada do controlo da glicemia (GPJ e HbA1c). Em doentes obesos observou-se um efeito de redução da glucose mais pronunciado. Não foi completado um estudo de efeitos com rosiglitazona, não estando por isso demonstrados os benefícios a longo prazo associados ao melhor controlo da glicemia.

O ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) foi um ensaio controlado, multicêntrico, em dupla ocultação, com uma duração de tratamento de 4-6 anos (duração mediana de 4 anos), no qual se comparou a rosiglitazona em doses de 4 a 8 mg/dia à metformina (500 mg a 2000 mg/dia) e à glibenclamida (2,5 a 15 mg/dia) em 4351 indivíduos sem tratamento farmacológico prévio, recentemente diagnosticados (≤ 3 anos) com diabetes tipo 2. O tratamento com rosiglitazona reduziu significativamente o risco de atingir falência da monoterapia (GPJ $>10,0$ mmol/L) em 63% relativamente à glibenclamida (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e em 32% relativamente à metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante o decorrer do estudo (até 72 meses de tratamento). Isto traduz-se numa incidência cumulativa de falência do tratamento de 10,3% para a rosiglitazona, 14,8% para a metformina e 23,3% para os doentes tratados com glibenclamida. No global, 43%, 47% e 42% dos indivíduos nos grupos rosiglitazona, glibenclamida e metformina respectivamente, abandonaram o ensaio devido a outras razões que não a falência da monoterapia. O impacto destes dados na progressão da doença ou nos resultados microvasculares ou macrovasculares não foi determinado (ver secção 4.8). Neste estudo, os acontecimentos adversos observados foram consistentes com o perfil de acontecimentos adversos conhecido para cada um dos tratamentos, incluindo aumento de peso continuado com rosiglitazona. Foi verificada, em mulheres tratadas com rosiglitazona, uma observação adicional de aumento da incidência de fracturas ósseas (ver secções 4.4 e 4.8).

O estudo RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) foi um estudo controlado de grandes dimensões (4447 indivíduos), aberto, prospectivo, (seguimento médio de 5,5 anos) em que os doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina ou sulfonilureia foram aleatorizados para associação com rosiglitazona ou metformina ou sulfonilureia. A duração média da diabetes nestes doentes era de aproximadamente 7 anos. O objectivo primário adjudicado foi a hospitalização cardiovascular (que incluía hospitalizações por insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular. As doses médias no final do tratamento aleatorizado estão descritas na tabela seguinte:

Tratamento aleatorizado [†]	Dose (DP) média no final do tratamento aleatorizado
Rosiglitazona (tanto SU ou metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilureia (em adição à metformina)	
Glimepirida*	3,6 (1,8) mg
Metformina (em adição à sulfonilureia)	1995,5 (682,6) mg

*Doses de eficácia relativa semelhante (i.e. aproximadamente metade da dose máxima) a outras sulfonilureias (glibenclamida e gliclazida).

† Doentes que fizeram o tratamento designado conforme aleatorizado, em associação com o tratamento de base correcto, e com dados avaliáveis.

Não foi observada diferença no número de acontecimentos adjudicados do objectivo primário para a rosiglitazona (321/2220) *versus* controlo activo (323/2227) (HR 0,99, IC 0,85-1,16), atingindo o critério de não-inferioridade pré-definido de 1,20 (não-inferioridade $p = 0,02$). O HR e o IC para os objectivos secundários chave foram: mortalidade por qualquer causa (HR 0,86, IC 0,68-1,08), EACM (Eventos Adversos Cardíacos *Major* – morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, AVC) (HR 0,93, IC 0,74-1,15), morte cardiovascular (HR 0,84, CI 0,59-1,18), enfarte agudo do miocárdio (HR 1,14, IC 0,80-1,63) e AVC (HR 0,72, IC 0,49-1,06). Num sub-estudo aos 18 meses, a terapêutica de associação dupla com rosiglitazona foi não-inferior relativamente à associação de sulfonilureia com metformina na redução da HbA1c. Na análise final aos 5 anos, foi observada uma redução média ajustada a partir do valor inicial da HbA1c de 0,14% para os doentes em rosiglitazona em associação à metformina *versus* um aumento de 0,17% para os doentes a tomar sulfonilureia em associação à metformina durante o tratamento com terapêutica de associação dupla aleatorizada ($p < 0,0001$ para a diferença de tratamento). Foi observada uma redução média ajustada na HbA1c de 0,24% para os doentes a tomar rosiglitazona em associação à sulfonilureia, *versus* uma redução na HbA1c de 0,10% para os doentes a tomar metformina em associação à sulfonilureia ($p = 0,0083$ para a diferença de tratamento). Verificou-se um aumento significativo na insuficiência cardíaca (fatal e não-fatal) (HR 2,10, IC 1,35-3,27) e fracturas ósseas (Taxa de risco 1,57, IC 1,26-1,97) nos regimes de tratamento contendo rosiglitazona comparado com o controlo activo (ver secções 4.4 e 4.8). Um total de 564 doentes abandonou o seguimento cardiovascular, contabilizando 12,3% dos doentes de rosiglitazona e 13% dos doentes controlo; representando 7,2% de doentes-ano perdidos para o seguimento de acontecimentos cardiovasculares e 2,0% de doentes-ano perdidos para o seguimento de mortalidade por qualquer causa.

Glimepirida

A glimepirida é uma substância activa hipoglicemianta oral que pertence ao grupo das sulfonilureias. Pode ser usada na diabetes mellitus não insulinodependente.

A glimepirida actua essencialmente pela estimulação da libertação da insulina pelas células beta pancreáticas. Como com outras sulfonilureias, este efeito baseia-se num aumento da resposta da célula beta pancreática ao estímulo fisiológico da glucose. Para além disso, a glimepirida parece ter efeitos extrapancreáticos acentuados, também postulados para outras sulfonilureias.

As sulfonilureias regulam a secreção de insulina fechando o canal do potássio sensível ao ATP na membrana da célula beta. Ao fechar o canal do potássio, induz-se a despolarização da célula beta o que leva à abertura dos canais do cálcio e portanto a um aumento à entrada de cálcio na célula. Este processo irá activar a libertação de insulina por exocitose.

A glimepirida liga-se com uma taxa de troca elevada à proteína da membrana da célula beta que está associada ao canal de potássio sensível ao ATP mas que é diferente do local de ligação habitual das sulfonilureias.

Os efeitos extrapancreáticos incluem uma melhoria da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e uma diminuição da captação da insulina pelo fígado.

A glimepirida eleva rapidamente o número das moléculas de transporte da glucose nas membranas plasmáticas das células musculares e adiposas, de que resulta uma estimulação da captação de glucose.

A glimepirida aumenta a actividade da fosfolipase C específica do glicosilfosfatidinositol, o que pode estar relacionado com a lipogéneses e a glicogénesis induzida pelo medicamento em células musculares e adiposas isoladas.

A glimepirida inibe a produção hepática de glucose ao elevar a concentração intracelular de frutose-2,6-bifosfato que por sua vez inibe a gluconeogénesis.

A dose oral eficaz mínima é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida depende da dose e é reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo, isto é, a redução da secreção de insulina, mantém-se durante o tratamento com glimepirida.

Não houve diferenças significativas no efeito quer o medicamento fosse tomado 30 minutos ou imediatamente antes de uma refeição. Em doentes diabéticos, com uma dose única diária, pode-se obter um bom controlo metabólico durante as 24 horas.

Embora o metabolito hidroxilado da glimepirida cause uma ligeira mas significativa redução da glicemia sérica, só é responsável por uma pequena parte do efeito farmacológico total.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

AVAGLIM

Doses orais individuais em 14 adultos saudáveis não provocaram efeito clinicamente significativo do steady-state da farmacocinética da rosiglitazona. Não se observaram reduções clinicamente significativas na AUC e $C_{\text{máx}}$ da glimepirida após doses repetidas de rosiglitazona durante oito dias em indivíduos adultos saudáveis.

Num estudo de bioequivalência em condições de jejum, a AUC e $C_{\text{máx}}$ da rosiglitazona e a AUC da glimepirida, após uma dose única de 4 mg/4 mg do comprimido da associação fixa mostraram ser bioequivalentes à administração concomitante de 4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

No estadio pós-prandial, a taxa e extensão da absorção da associação rosiglitazona-glimepirida 4 mg/4 mg, foi equivalente à administração concomitante de 4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida. A administração da associação 4 mg/4 mg com alimentos originou um aumento na exposição à glimepirida, quando comparado com a administração em jejum. A AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ e $C_{\text{máx}}$ aumentaram em média 30%, 19% e 55%, respectivamente. Para a rosiglitazona os valores da $C_{\text{máx}}$ diminuíram aproximadamente 32% com os alimentos.

A AUC e $C_{\text{máx}}$ da glimepirida aumentaram de uma forma dose-proporcional após administração de rosiglitazona-glimepirida 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg e 4 mg/4 mg.

Os parágrafos seguintes reflectem as propriedades farmacocinéticas das substâncias activas de AVAGLIM individualmente.

Rosiglitazona

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da rosiglitazona, tanto após uma dose oral de 4 mg, como de 8 mg, é cerca de 99%. O pico de concentração plasmática é atingido cerca de uma hora após a toma. As concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose acima do intervalo de dose terapêutica.

A administração de rosiglitazona com alimentos não resultou em nenhuma alteração à exposição global (AUC), embora tenham sido observados uma pequena diminuição na $C_{\text{máx}}$ (cerca de 20% a 28%) e um atraso no $t_{\text{máx}}$ (aproximadamente 1,75 h), em comparação com a administração em jejum. Estas pequenas alterações não são clinicamente significativas e, por conseguinte, não é necessário administrar rosiglitazona em nenhum momento em particular, em relação às refeições. A absorção da rosiglitazona não é afectada por aumentos no pH gástrico.

Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume de distribuição da rosiglitazona é cerca de 14 litros. A ligação da rosiglitazona às proteínas plasmáticas é elevada (aproximadamente 99,8%) e não é influenciada pela concentração ou pela idade. A ligação às proteínas do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) é muito elevada (> 99,99%).

Metabolismo

A metabolização da rosiglitazona é extensa, não havendo nenhum composto similar a ser excretado na forma inalterada. As principais vias de metabolização são a N-desmetilação e a hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e ácido glucorónico. A contribuição do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) para a actividade antidiabética global da rosiglitazona, no ser humano, não foi completamente esclarecida e não se pode excluir que o metabolito possa contribuir para essa actividade. Contudo, isto não coloca questões de segurança relativamente a populações alvo ou especiais, dado que a insuficiência hepática é contra-indicada e que foram incluídos doentes idosos e doentes com insuficiência renal ligeira a moderada em número considerável nos estudos clínicos de fase III.

Estudos *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada predominantemente pelo CYP2C8, com uma contribuição menor pelo CYP2C9.

Uma vez que não há inibição significativa *in vitro* de CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A com a rosiglitazona, existe uma baixa probabilidade de interacções significativas a nível da metabolização com substâncias metabolizadas por estas enzimas P450. A rosiglitazona demonstrou inibição moderada de CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) e inibição baixa de CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que, *in vivo*, a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9.

Eliminação

A depuração plasmática total da rosiglitazona é de cerca de 3 l/h e o tempo de semi-vida de eliminação final da rosiglitazona é aproximadamente de 3 a 4 horas. Não há evidência de acumulação não esperada de rosiglitazona após uma ou duas doses diárias. A principal via de excreção é a urina, sendo cerca de dois terços da dose eliminados por esta via, enquanto que cerca de 25% da dose é eliminada pelas fezes. Não é excretado fármaco intacto na urina ou fezes. O tempo de semi-vida final para a radioactividade foi de cerca de 130 horas, indicando que a eliminação de metabolitos é muito lenta. Prevê-se acumulação de metabolitos no plasma após doses repetidas, especialmente com o metabolito principal (para-hidroxi-sulfato), para o qual se prevê uma acumulação de 8 vezes.

Glimepirida

Absorção

A glimepirida é completamente absorvida (100%) pelo tracto gastrintestinal após administração oral. Os estudos com doses únicas em indivíduos saudáveis e com doses múltiplas em doentes com diabetes mellitus Tipo 2 mostraram absorção significativa da glimepirida no período de 1 hora após administração e $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 2,5 horas. Existe uma correlação linear entre a dose e a $C_{\text{máx}}$ e AUC.

Distribuição

Após administração intravenosa em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição foi de 8,8 litros (113 ml/kg), e a depuração corporal total foi de 47,8 ml/min. A ligação às proteínas plasmáticas foi superior a 99,5%.

Metabolismo

A glimepirida é completamente metabolizada por biotransformação oxidativa após administração intravenosa ou oral. Os metabolitos principais são o derivado ciclohexil hidroxi metil (M1) e o derivado carboxil (M2). O CYP2C9 mostrou estar envolvido na biotransformação da glimepirida em M1. O M1 é posteriormente metabolizado em M2 por uma ou várias enzimas citosólicas. Num modelo animal, o M1, ao contrário do M2, possui cerca de 1/3 da actividade farmacológica quando comparado com a substância que lhe dá origem. O significado clínico do efeito de M1 na diminuição da glucose não é claro.

Eliminação

A semi-vida de eliminação da glimepirida é de aproximadamente de 5 a 8 horas. Quando se administrou ^{14}C -glimepirida por via oral, aproximadamente 60% da radioactividade total foi

recuperada na urina em sete dias, representando o M1 (predominante) e o M2 80 a 90% do recuperado na urina. Aproximadamente 40% da radioactividade total foi recuperada nas fezes, representando o M1 (predominante) e o M2 cerca de 70% do recuperado nas fezes. Não foi recuperada qualquer substância inicial na urina ou nas fezes. Após administração intravenosa em doentes, não se observou excreção significativa de glimepirida ou do seu metabolito M1 a nível biliar.

Populações especiais

Sexo: Na análise farmacocinética da amostragem populacional, não se verificaram diferenças significativas entre a farmacocinética da rosiglitazona ou da glimepirida nos homens e nas mulheres.

Idosos: Na análise farmacocinética da amostragem populacional, o factor idade não demonstrou influenciar significativamente a farmacocinética da rosiglitazona ou da glimepirida.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a $C_{\text{máx}}$ e a AUC da fracção livre do fármaco foram 2 a 3 vezes superiores às verificadas em indivíduos normais. A variação entre indivíduos foi maior, com uma diferença, entre os doentes de 7 vezes maior em AUC da fracção livre do fármaco. Não foram realizados estudos farmacocinéticos adequados com glimepirida em doentes com compromisso da função hepática. Assim, AVAGLIM não deverá ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3).

Insuficiência Renal: Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da rosiglitazona em doentes com compromisso da função renal ou com doença renal terminal em hemodiálise crónica. Não existem dados da utilização de glimepirida em doentes em diálise renal (ver secção 4.3).

Um estudo de dose múltipla com glimepirida, realizado com 16 doentes com diabetes mellitus Tipo 2 e insuficiência renal utilizando um intervalo de doses entre 1 a 8 mg por dia durante três meses, mostrou que todos os doentes com depuração da creatinina menor que 22 ml/min tiveram controlo adequado da glicemia com um regime posológico de apenas 1 mg por dia (ver secção 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de AVAGLIM. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com rosiglitazona ou glimepirida individualmente.

Rosiglitazona

Os efeitos indesejáveis observados em estudos realizados em animais com possível relevância para o uso clínico, foram os seguintes: um aumento do volume plasmático, acompanhado por uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos e aumento no peso do coração. Foram também observados aumentos no peso do fígado, na ALT plasmática (apenas no cão) e no tecido adiposo. Foram observados efeitos semelhantes com outras tiazolidinedionas.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração da rosiglitazona a ratos durante a fase média-final de gestação foi associada a morte fetal e desenvolvimento fetal retardado. Além disso, a rosiglitazona inibiu a síntese ovárica de estradiol e de progesterona e diminuiu os níveis plasmáticos destas hormonas, causando efeitos nos ciclos estrogénico/menstrual e na fertilidade (ver secção 4.4).

Num modelo animal de polipose adenomatósica familiar (FAP), o tratamento com rosiglitazona em doses 200 vezes superiores à dose farmacologicamente activa aumentou a multiplicidade tumoral no cólon. A relevância desta observação é desconhecida. No entanto, a rosiglitazona promoveu diferenciação e reversão de alterações mutagénicas em células cancerígenas do cólon humano *in vitro*. Além disso, a rosiglitazona não foi genotóxica numa série de estudos de genotoxicidade *in vivo* e *in vitro* e não houve evidência de tumores do cólon em estudos com rosiglitazona realizados ao longo da vida em duas espécies de roedores.

Glimepirida

Os efeitos pré-clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica ou foram causados pelo efeito farmacodinâmico (hipoglicemia) da substância. Estes dados foram baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e fertilidade. Os estudos sobre o desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pré e pós-natal revelaram malformações oculares, anormalidades a nível do esqueleto, abortos e aumento da taxa de morte fetal.

Os resultados da toxicidade reprodutiva poderão estar relacionados com a acção farmacodinâmica da glimepirida. A glimepirida é excretada no leite de ratos a amamentar. As doses elevadas administradas a ratos fêmea a amamentar causou hipoglicemia nos ratos jovens amamentados (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Carboximetilamido sódico Tipo A

Hipromelose (E464)

Celulose microcristalina (E460)

Lactose mono-hidratada

Esterato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

Óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos (PVC/PVDC/alumínio). Embalagens de 14, 28, 56, 84 ou 112 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

27 Junho 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento sujeito a receita médica.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

• OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de Farmacovigilância

O titular da Autorização de Introdução no Mercado tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 7.2 apresentada no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais, detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 4 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco)
- A pedido da EMEA

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não está autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona/glimepirida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona correspondente a 4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, ver folheto para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

14 comprimidos
28 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
112 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Usar apenas de acordo com as instruções do médico
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Val.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona/glimepirida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SmithKline Beecham Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

Val.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona/glimepirida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona correspondente a 8 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, ver folheto para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

14 comprimidos
28 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
112 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Usar apenas de acordo com as instruções do médico
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AVAGLIM 8 mg/4 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona/glimepirida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SmithKline Beecham Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

Val.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

AVAGLIM 4 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
AVAGLIM 8 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona/glimepirida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- **Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.**
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- **Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.**

Neste folheto:

1. **O que é Avaglim e para que é utilizado**
2. **Antes de tomar Avaglim**
3. **Como tomar Avaglim**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar Avaglim**
6. **Outras informações**

1. O QUE É AVAGLIM E PARA QUE É UTILIZADO

Avaglim comprimidos é uma associação de dois medicamentos diferentes denominados **rosiglitazona e glimepirida**. Estes dois medicamentos são utilizados para o tratamento da **diabetes tipo 2**.

As pessoas com diabetes tipo 2 ou não produzem insulina (uma hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) suficiente, ou não respondem normalmente à insulina que o seu corpo produz. A rosiglitazona e a glimepirida actuam em associação de modo a que o seu organismo utilize melhor a insulina que produz, ajudando a reduzir o seu açúcar no sangue para um nível normal.

2. ANTES DE TOMAR AVAGLIM

Para ajudar a controlar a sua diabetes, é importante que siga as recomendações do seu médico sobre a dieta e estilo de vida, bem como sobre como tomar Avaglim.

Não tome Avaglim:

- **se tem alergia (hipersensibilidade) à rosiglitazona, glimepirida ou a qualquer outro componente de Avaglim (listado na secção 6), ou a quaisquer outros medicamentos denominados sulfonilureias (como glibenclamida) ou sulfonamidas**
- **se teve um ataque de coração ou angina grave**, que está a ser tratada no hospital
- **se tem insuficiência cardíaca**, ou teve insuficiência cardíaca no passado
- **se tem doença no fígado**
- **se teve cetoacidose diabética** (uma complicaçāo da diabetes que causa perda de peso rápida, náuseas ou vômitos)
- **se tem doença grave nos rins**
- **se tem diabetes tipo 1** – esta situação precisa de outro tratamento.

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que algum destes pontos se aplica a si. **Não tome Avaglim.**

Tome especial cuidado com Avaglim

Avaglim não é recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos, sendo que a segurança e eficácia são desconhecidas.

Se lhe foi diagnosticada angina (dor no peito), ou doença arterial periférica (redução do fluxo sanguíneo para as pernas):

→ **Confirme com o seu médico**, sendo que Avaglim poderá não ser adequado para si.

Anemia hemolítica: se tem uma doença hereditária em que os seus glóbulos vermelhos não produzem quantidade suficiente da enzima G6PD, Avaglim poderá causar a destruição demasiado rápida dos seus glóbulos vermelhos (*anemia hemolítica*).

→ **Informe o seu médico** se tiver esta doença, sendo que Avaglim poderá não ser adequado para si.

Condições a observar

Avaglim e outros medicamentos para a diabetes poderão agravar algumas condições existentes, ou causar efeitos secundários graves. Deverá ter atenção a alguns sintomas enquanto tomar Avaglim, de modo a reduzir o risco de quaisquer problemas. Ver na Secção 4 “Condições que necessita observar”.

Possibilidade de reinício da ovulação

As mulheres que são inférteis devido a uma condição que afecte os seus ovários (como *Síndrome do Ovário Policístico*), poderão começar a ovular novamente quando começam a tomar Avaglim. Se isto se aplica a si, utilize um método contraceptivo apropriado para evitar a possibilidade de uma gravidez não planeada (ver na Secção 2 “Gravidez e aleitamento”).

Irá efectuar regularmente testes sanguíneos

Avaglim poderá causar a redução de alguns tipos de células sanguíneas. O seu médico deverá pedir regularmente análises ao seu sangue enquanto estiver a tomar Avaglim.

A sua função renal será verificada

Se tiver doença nos rins, ou se tiver mais de 65 anos, a sua função renal deverá ser avaliada enquanto estiver a tomar Avaglim.

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos, se tiver tomado alguns recentemente ou se começar a tomar novos medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e outros medicamentos que adquiriu sem receita médica.

Muitos medicamentos (ou álcool) poderão afectar o modo como Avaglim controla a quantidade de açúcar no seu sangue. Os seus níveis de açúcar no sangue poderão tornar-se muito elevados ou muito baixos (ver na Secção 4 “Níveis baixos de açúcar no sangue”). Alguns dos medicamentos que poderão causar estas situações são:

- gemfibrozil (utilizado para **reduzir o colesterol**)
- rifampicina (utilizada para tratar a **tuberculose** e outras infecções)
- fluconazol (utilizado para tratar **infecções fúngicas**).

→ **Informe um médico ou farmacêutico** se pensa que Avaglim não está a funcionar como deveria, especialmente se estiver a tomar outros medicamentos. Poderá necessitar que lhe seja ajustada a dose ou alterar os outros medicamentos que está a tomar.

Alguns medicamentos para tratar a **pressão arterial elevada** (como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina ou reserpina) poderão tornar menos perceptíveis os sinais de alerta para níveis baixos de açúcar no sangue (suores; batimentos cardíacos rápidos e irregulares).

→ **Medir os seus níveis de açúcar no sangue** regularmente é especialmente importante se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **mesmo que se sinta bem**.

Avaglim poderá também potenciar ou diminuir os efeitos dos medicamentos usados para **prevenir coágulos sanguíneos** (anticoagulantes como a varfarina)

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar anticoagulantes.

Gravidez e aleitamento

- **Avaglim não é recomendado durante a gravidez.** Se estiver grávida ou puder estar grávida, informe o seu médico.
- **Não amamente** enquanto estiver a tomar Avaglim. Os componentes poderão passar para o leite materno, podendo assim afectar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Avaglim poderá causar sonolência ou diminuir os seus níveis de açúcar no sangue abaixo do normal (ver na Secção 4 "Níveis baixos de açúcar no sangue")

→ **Não conduza ou utilize máquinas** se não se sentir bem.

Avaglim contém lactose

Os comprimidos de Avaglim contêm uma pequena quantidade de lactose. Os doentes com intolerância à lactose ou que tenham doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose **não deverão tomar este medicamento**.

3. COMO TOMAR AVAGLIM

Tome Avaglim sempre de acordo com as indicações do médico. Não tome uma dose superior à recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose inicial habitual é de um comprimido de associação (4 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida), tomado uma vez por dia.

Após cerca de 8 semanas o seu médico poderá necessitar de aumentar a sua dose. A dose máxima é de um comprimido de associação de 8 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida, tomado uma vez por dia.

Como tomar

Engula os comprimidos com um pouco de água.

É preferível tomar Avaglim com a refeição, ou imediatamente antes da refeição, habitualmente com a primeira refeição do dia.

Tome os seus comprimidos à mesma hora todos os dias e siga as recomendações do seu médico sobre a dieta.

Se tomar mais Avaglim do que deveria

Se accidentalmente tomar demasiados comprimidos, consulte o seu médico ou farmacêutico. Poderá estar em risco de ter níveis baixos de açúcar no sangue e necessitar de tratamento hospitalar.

Caso se tenha esquecido de tomar Avaglim

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose à hora habitual.

Não pare de tomar Avaglim

Tome Avaglim durante o período recomendado pelo seu médico. Se parar de tomar Avaglim, o seu açúcar no sangue poderá não estar controlado, e poderá ficar pior. Fale com o seu médico se quiser parar de tomar o medicamento.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Avaglim pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Condições que necessita observar

Reacções alérgicas: São muito raras em pessoas a tomar Avaglim. Os sinais incluem:

- erupções cutâneas com comichão e relevo (*urticária*)
- inchaço, por vezes da face ou boca (*angioedema*), causando dificuldades em respirar
- colapso.

➔ **Contacte um médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas. **Pare de tomar Avaglim.**

Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca: Avaglim poderá causar retenção de água (*retenção de fluidos*) que conduz a inchaço e aumento de peso. O fluido corporal extra poderá por vezes agravar os problemas de coração existentes ou levar a insuficiência cardíaca. Isto tem maior probabilidade de acontecer caso também esteja a tomar outros medicamentos para a diabetes (como insulina), se tiver problemas nos rins, ou se tiver mais de 65 anos. **Verifique o seu peso regularmente; se aumentar rapidamente, informe o seu médico.** Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem:

- falta de ar, acordar com falta de ar durante a noite
- cansar-se facilmente após actividade física leve como andar
- aumento de peso rápido
- inchaço dos tornozelos ou dos pés.

➔ **Informe o seu médico o mais breve possível** se tiver algum destes sintomas – tanto pela primeira vez ou se estes se agravarem.

Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia): Algumas condições poderão aumentar a probabilidade de sofrer de níveis baixos de açúcar no sangue enquanto estiver a tomar Avaglim. Estas incluem:

- tomar outros medicamentos para a diabetes
- doença nos rins
- baixo peso corporal ou dieta pobre
- situações de stress (como trauma, cirurgia ou infecções)

Os sintomas iniciais de níveis baixos de açúcar no sangue são:

- tremor, suores, desmaios
- nervosismo, palpitações
- fome.

A gravidade pode aumentar, levando a confusão e perda de consciência.

➔ **Informe o seu médico o mais breve possível** se tiver algum destes sintomas. A dose dos seus medicamentos poderá ter de ser reduzida.

Problemas de fígado: Antes de começar a tomar Avaglim, irá fazer análises para verificar o funcionamento do fígado. Esta verificação poderá ser repetida em intervalos de tempo. Os seguintes sintomas poderão ser sinal de problemas no fígado:

- náuseas e vômitos
- dor no estômago (*abdominal*)
- perda de apetite
- urina escura.

➔ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver estes sintomas.

Problemas nos olhos: O inchaço da retina na parte posterior do olho, podendo causar visão turva (*edema macular*), pode ser um problema para as pessoas com diabetes. Novos casos ou agravamento de casos de edema macular ocorreram raramente em pessoas a tomar Avaglim ou medicamentos semelhantes.

➔ **Fale com o seu médico** se tiver alguma preocupação com a sua visão.

Fracturas ósseas: Em pessoas com diabetes poderão ocorrer fracturas ósseas. A probabilidade de isto acontecer poderá ser mais elevada em pessoas, particularmente mulheres, a tomar rosiglitazona durante mais de um ano. As mais comuns são fracturas nos pés, mãos e braços.

Efeitos secundários muito frequentes

Poderão afectar **mais de 1 em 10** indivíduos:

- níveis de açúcar no sangue mais baixos que o normal (*hipoglicemia*)
- inchaço (*edema*) devido a retenção de água.

Efeitos secundários frequentes

Poderão afectar **até 1 em 10** indivíduos:

- dor no peito (*angina*)
- insuficiência cardíaca
- fracturas ósseas
- aumento de peso, aumento do apetite
- tonturas
- prisão de ventre
- redução das contagens sanguíneas (*anemia*), valores baixos de glóbulos brancos (*leucopenia*) e de células sanguíneas necessárias para a coagulação sanguínea (*trombocitopenia*)
- aumentos ligeiros do colesterol sanguíneo, aumento da quantidade de gordura no sangue

Efeitos secundários raros

Poderão afectar **até 1 em 1.000** indivíduos:

- líquido nos pulmões (*edema pulmonar*) causando falta de ar
- inchaço da retina na parte posterior do olho (*edema macular*)
- redução do número de glóbulos vermelhos, ou de um tipo de glóbulos brancos (*granulocitopenia*) que poderá ser grave (*agranulocitose*), redução no número de todos os tipos de células sanguíneas (*pancitopenia*)
- o fígado não funciona tão bem como deveria (*aumento das enzimas do fígado*).

Efeitos secundários muito raros

Poderão afectar **até 1 em 10.000** indivíduos:

- reacções alérgicas, inflamação dos vasos sanguíneos (*vasculite alérgica*)
- aumento da sensibilidade ao sol causando erupção cutânea
- inflamação do fígado (*hepatite*), amarelecimento da pele (*icterícia*)
- aumento de peso rápido e excessivo causado por retenção de líquidos
- dor no estômago, enfartamento, sensação de indisposição (*náuseas*), vômitos e diarreia
- diminuição da quantidade de sódio no sangue.

Se tiver efeitos secundários

➔ **Informe o seu médico ou farmacêutico**, se algum dos efeitos secundários se agravar ou se tornar preocupante, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

5. COMO CONSERVAR AVAGLIM

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Avaglim após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Se tiver comprimidos de que não necessita, não deve eliminá-los na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os comprimidos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Avaglim

As substâncias activas são rosiglitazona e glimepirida. Os comprimidos de Avaglim são fornecidos em diferentes dosagens. Cada comprimido contém: 4 mg ou 8 mg de rosiglitazona e 4 mg de glimepirida.

Os outros componentes são: carboximetilamido sódico (Tipo A), hipromelose (E464), celulose microcristalina (E460), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio (E171), macrogol 400, óxido de ferro negro e/ou óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspecto de Avaglim e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de **Avaglim 4 mg/4 mg** são cor-de-rosa, triangulares arredondados, com marcação “gsk” numa das faces e “4/4” na outra.

Os comprimidos de **Avaglim 8 mg/4 mg** são vermelhos, triangulares arredondados, com marcação “gsk” numa das faces e “8/4” na outra.

Os comprimidos apresentam-se em blister, em embalagens contendo 14, 28, 56, 84 ou 112 comprimidos revestidos.

É possível que não estejam disponíveis todas as apresentações ou dosagens do comprimido no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлейн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Kύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>