

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 1 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato de rosiglitazona) e 500 mg de cloridrato de metformina (correspondendo a 390 mg de metformina base livre).

Excipientes:

Cada comprimido contém lactose (aproximadamente 6 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, amarelos, com marcação “gsk” numa das faces e “1/500” na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

AVANDAMET é indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2, particularmente doentes com excesso de peso:

- que não conseguem atingir um controlo da glicemia suficiente com doses orais máximas toleradas de metformina isolada.
- em terapêutica oral tripla com sulfonilureia, em doentes com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose inicial habitual de AVANDAMET é de 4 mg/dia de rosiglitazona e 2000 mg/dia de cloridrato de metformina.

Caso seja necessário um melhor controlo da glicemia, a dose de rosiglitazona pode ser aumentada para 8 mg/dia após 8 semanas. A dose diária máxima recomendada de AVANDAMET é de 8 mg de rosiglitazona e 2000 mg de cloridrato de metformina.

A dose diária total de AVANDAMET deverá ser administrada em duas doses divididas.

Antes do doente iniciar o tratamento com AVANDAMET poderá ser considerado a titulação de dose com rosiglitazona (em adição à dose óptima de metformina).

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração directa de metformina em monoterapia para AVANDAMET.

Tomar AVANDAMET durante ou após a refeição, poderá reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina.

Terapêutica oral tripla (rosiglitazona, metformina e sulfonilureia) (ver secção 4.4)

- Doentes a tomar metformina e sulfonilureia: quando apropriado, AVANDAMET poderá ser iniciado com 4 mg/dia de rosiglitazona e com a dose de metformina que substitua a que o doente estava a tomar. 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 secções 4.4 e 4.8).
- Doentes estabilizados em terapêutica oral tripla: quando apropriado, AVANDAMET poderá substituir as doses de rosiglitazona e metformina que o doente estava a tomar.

Quando apropriado, AVANDAMET poderá ser utilizado para substituir a rosiglitazona e a metformina em terapêutica oral dupla ou tripla existente, de modo a simplificar o tratamento.

#### Idosos

Como a metformina é excretada por via renal, e os doentes idosos têm tendência para diminuição da função renal, em doentes idosos a tomar AVANDAMET a função renal deverá ser monitorizada regularmente (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Doentes com compromisso renal

AVANDAMET não deverá ser utilizado em doentes com insuficiência renal ou disfunção renal, p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Crianças e adolescentes

AVANDAMET não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia neste grupo etário (ver secções 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

AVANDAMET está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à rosiglitazona, ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca, ou história de insuficiência cardíaca (classes *New York Heart Association* (NYHA) I a IV)
- uma 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)
- doença crónica ou aguda que possa causar hipóxia tecidual tal como:
  - insuficiência cardíaca ou respiratória
  - enfarte do miocárdio recente
  - choque
- compromisso hepático
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.4)
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético
- insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secção 4.4)
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, como:
  - desidratação
  - infecção grave
  - choque
  - administração intravascular de agentes de contraste iodados (ver secção 4.4)
- aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara mas grave, que poderá ocorrer devido à acumulação de metformina. Os casos notificados de acidose láctica em doentes a tomar metformina, ocorreram predominantemente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica, pode e deve ser reduzida pela avaliação de outros factores de risco associados, como o controlo deficiente da diabetes, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer estado associado a hipóxia.

#### Diagnóstico:

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Os resultados do diagnóstico laboratorial são: diminuição do pH sanguíneo, níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e um aumento da diferença aniónica e da taxa de lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose metabólica, o tratamento com o medicamento deverá ser interrompido e o doente deverá ser hospitalizado imediatamente (ver secção 4.9).

#### Função renal

Como a metformina é excretada pelo rim, as concentrações séricas da creatinina deverão ser determinadas regularmente:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com níveis séricos de creatinina no limite superior normal e em doentes idosos.

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Deverão ser tomadas precauções especiais em situações em que poderá ocorrer compromisso da função renal, por exemplo no início de terapêutica anti-hipertensiva ou com diuréticos, ou no início do tratamento com um anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

#### Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

As tiazolidinedionas poderão causar retenção de fluidos 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 ou com sulfonilureia, 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. AVANDAMET deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

A utilização de AVANDAMET na terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca (ver secção 4.8). A decisão de iniciar AVANDAMET em associação com uma sulfonilureia deverá ter em consideração as alternativas terapêuticas. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente, caso AVANDAMET seja utilizado em associação com insulina ou com uma sulfonilureia.

Também foi notificada insuficiência cardíaca mais frequente 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, a insulina e a rosiglitazona estão todos 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 AVANDAMET, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com AVANDAMET 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 AVANDAMET, 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, vómitos, 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 AVANDAMET deve ser do médico assistente com base nos resultados laboratoriais. Se for observado o aparecimento de 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 notificaram 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 notificarem perturbações na acuidade visual, devendo ser considerada a avaliação oftalmológica apropriada.

### 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.

### Anemia

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 AVANDAMET.

### Hipoglicemia

Os doentes em tratamento com AVANDAMET em terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente. Poderá ser necessário o aumento da monitorização do doente e uma redução da dose do agente concomitante.

### Cirurgia

Como AVANDAMET contém cloridrato de metformina, o tratamento deverá ser suspenso 48 horas antes da cirurgia electiva com anestesia geral e não deverá ser reintroduzido antes de 48 horas após a intervenção.

### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos, poderá conduzir a insuficiência renal. Por isso, devido à substância activa metformina, AVANDAMET deverá ser interrompido antes, ou no momento do teste e não deverá ser reintroduzido nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

### 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.

### Outras precauções

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).

AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: gemfibrozil) ou indutores (p.ex.: rifampicina) do CYP2C8, devido ao efeito sobre a farmacocinética da rosiglitazona (ver secção 4.5). Adicionalmente, AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), devido ao efeito sobre a farmacocinética da metformina (ver secção 4.5). O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste da dose de AVANDAMET dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes.

Todos os doentes deverão continuar a sua dieta com uma distribuição regular do consumo de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso deverão continuar a sua dieta com restrição calórica.

Deverão ser efectuados regularmente os testes laboratoriais habituais para a monitorização da diabetes.

Os comprimidos de AVANDAMET 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 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não existem estudos formais de interacção para AVANDAMET, 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 metformina).

Existe um risco acrescido de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (particularmente em casos de jejum, má nutrição ou insuficiência hepática) devido à metformina, uma substância activa de AVANDAMET (ver secção 4.4). Deverá ser evitado o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Os medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), poderão interagir com a metformina por competição nos sistemas de transporte tubular renal. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis mostrou que a cimetidina, administrada 400 mg duas vezes por dia, aumentou a exposição sistémica (AUC) da metformina em 50% e a  $C_{máx}$  em 81%. Assim, deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro do regime posológico recomendado e alterações ao tratamento da diabetes, quando forem administrados concomitantemente medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (ver secção 4.4).

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

A administração concomitante de rosiglitazona com gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) originou um aumento de duas vezes nas 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, Hipericão) 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).

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

A administração concomitante da rosiglitazona com os agentes antidiabéticos orais, 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.

A administração intravascular de agentes de contraste iodados poderá conduzir a insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. A metformina deverá ser interrompida antes, ou no momento do exame não devendo ser reintroduzida nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

#### Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticóides (administrados por via sistémica ou local) agonistas- $\beta$ 2 e diuréticos, têm uma actividade hiperglicemiante intrínseca. O doente deverá ser informado e realizada uma monitorização da glicemia mais frequente, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

Os inibidores da ECA poderão diminuir os níveis de glucose no sangue. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição durante a gravidez ou lactação para AVANDAMET.

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

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

Assim, AVANDAMET não deverá ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento com AVANDAMET deverá ser interrompido, excepto se o benefício esperado para a mãe exceder o risco potencial para o feto.

Tanto a rosiglitazona como a metformina foram detectadas no leite de animais de experiência. Desconhece-se se o aleitamento poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. AVANDAMET não deverá ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de AVANDAMET sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

São referidas de seguida, por classes de sistemas 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$  incluindo notificações isoladas).

### ***AVANDAMET***

Dados de estudos clínicos em dupla ocultação confirmam que o perfil de segurança de rosiglitazona em associação com metformina é semelhante ao perfil de reacções adversas combinado para os dois medicamentos. Os dados de AVANDAMET são também consistentes com este perfil de efeitos adversos combinado.

#### Dados dos ensaios clínicos (adição de insulina à terapêutica estabelecida com AVANDAMET)

Num estudo (n=322) em que se adicionou insulina a doentes em terapêutica estabelecida com AVANDAMET, não foram observados novos acontecimentos adversos em excesso relativamente aos previamente definidos para AVANDAMET ou para terapêuticas de associação com rosiglitazona.

No entanto, o risco de reacções adversas relacionadas com retenção de fluidos e hipoglicemia está aumentado quando AVANDAMET é utilizado em associação com insulina.

### ***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.

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

**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 metformina	Rosiglitazona com metformina e sulfonilureia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
granulocitopenia			Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
tonturas*		Frequentes	
cefaleias*			Frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
insuficiência cardíaca <sup>2</sup>		Frequentes	Frequentes
isquémia cardíaca <sup>3*</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
fracturas ósseas <sup>4</sup>	Frequentes	Frequentes	
mialgia*			Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
edema	Frequentes	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”.

<sup>1</sup> A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, terapêutica oral dupla ou tripla). 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.

<sup>2</sup> 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). No principal estudo de dupla ocultação, a incidência de insuficiência cardíaca em terapêutica oral tripla foi de 1,4%, comparado com 0,4% para a terapêutica dupla com metformina e sulfonilureia. 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.

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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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 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 dos grupos de tratamento e semelhante ao placebo.

#### Dados do período de pós-comercialização

Para além das reacções adversas identificadas nos ensaios clínico, as reacções adversas apresentadas na tabela 2 foram identificadas durante a utilização de rosiglitazona após a sua aprovação.

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

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

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

### **Metformina**

#### 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. As categorias de frequência baseiam-se na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento da metformina a nível europeu.

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

Reacção adversa	Frequência
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
sintomas gastrointestinais <sup>6</sup>	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
acidose láctica	Muito raros
deficiência em vitamina B12 <sup>7</sup>	Muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
sabor metálico	Frequentes
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
alterações da função hepática	Muito raros
hepatite	Muito raros
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
urticária	Muito raros
eritema	Muito raros
prurido	Muito raros

<sup>6</sup> Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

<sup>7</sup> O tratamento a longo prazo com metformina esteve associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12 que pode resultar muito raramente numa deficiência em vitamina B12 clinicamente significativa (i.e. anemia megaloblástica).

#### 4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativamente à sobredosagem com AVANDAMET.

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 metformina (ou factores de risco de acidose láctica coexistentes) poderá conduzir à acidose láctica que é uma situação de emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de lactato e metformina, no entanto a rosiglitazona apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não é eliminada por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD03

AVANDAMET 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 cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas.

As tiazolidinedionas actuam principalmente por redução da resistência à insulina enquanto que as biguanidas actuam principalmente por diminuição da produção de glucose hepática endógena.

#### *Rosiglitazona*

A rosiglitazona é um agonista selectivo do receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gama proliferador activado do peroxisoma) 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  $\beta$ , o que é demonstrado pelo aumento da massa dos ilhéus pancreáticos e do seu conteúdo em insulina, e preveniu 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 $\gamma$  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  $\beta$  pancreáticas, o que é consistente com o seu mecanismo de acção. A melhoria do controlo da glicemia foi também associada à diminuição significativa em ácidos gordos livres. Em consequência de mecanismos de acção 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.

Realizou-se um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia) com duração de 24 meses em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c a partir dos valores basais só atingiu significado estatístico no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Não foram identificados novos problemas de segurança após o tratamento com rosiglitazona em crianças quando comparado com os doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados sobre eficácia e segurança a longo prazo nos doentes pediátricos.

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 ( $\leq 3$  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:

<b>Tratamento aleatorizado†</b>	<b>Dose (DF) média no final do tratamento aleatorizado</b>
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.

### *Metformina*

A metformina é uma biguanida com efeitos antidiabéticos, diminuindo tanto a glucose plasmática basal como a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, não originando hipoglicemia.

A metformina poderá actuar por via de três mecanismos:

- redução da produção de glucose hepática, inibindo a gluconeogénese e glicogenólise,
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica,
- atrasando a absorção intestinal da glucose.

Ao actuar na glicogénio-sintetase, a metformina estimula a síntese intracelular de glicogenio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de glucose de membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

Independentemente da sua acção sobre a glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico em seres humanos. Estudos clínicos controlados a médio e longo prazo com doses terapêuticas, demonstraram que: a metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e triglicéridos.

O estudo prospectivo randomizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo da glicemia intensivo na diabetes tipo 2. A análise dos resultados dos doentes com excesso de peso tratados com metformina após falência de dieta isolada, demonstraram:

- redução significativa do risco absoluto de complicações relacionadas com a diabetes no grupo metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-ano) em comparação com dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0023$ , e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0034$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade associada à diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isolada 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-ano,  $p=0,017$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,011$ ), e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,021$ )
- redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isoladamente 18 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **AVANDAMET**

#### Absorção

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as características de absorção da rosiglitazona e metformina do comprimido de AVANDAMET e aquelas obtidas para os comprimidos de maleato de rosiglitazona e cloridrato de metformina, respectivamente.

Os alimentos não provocaram nenhum efeito na AUC da rosiglitazona ou da metformina quando AVANDAMET foi administrado a voluntários saudáveis. Após a ingestão de alimentos, a  $C_{max}$  foi menor (22% rosiglitazona e 15% metformina) e o  $t_{max}$  prolongado (aproximadamente 1,5 h para a rosiglitazona e 0,5 h para a metformina). Este efeito dos alimentos não foi considerado clinicamente significativo.

Os parágrafos seguintes reflectem as propriedades farmacocinéticas das substâncias activas de AVANDAMET 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 de rosiglitazona é atingido cerca de 1 h após a toma. As concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica.

A administração de rosiglitazona com alimentos não provocou alteração na exposição global (AUC), embora tenha sido observado uma pequena diminuição na  $C_{max}$  (aproximadamente 20-28%) e um atraso no  $t_{max}$  (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 a 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 l. 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 Homem, 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 o compromisso hepático é contra-indicado e foram incluídos doentes idosos e doentes com compromisso renal ligeiro a moderado 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 do CYP2C9.

Uma vez que não existe 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 ( $CI_{50}$  18  $\mu$ M) e inibição baixa de CYP2C9 ( $CI_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9, *in vivo*.

#### 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 - 4 h. Não há evidência de acumulação inesperada de rosiglitazona após uma ou duas doses diárias. A principal via de eliminação 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 inalterado na urina ou fezes. O tempo de semi-vida final para a radioactividade foi de cerca de 130 h, 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.

#### *Populações especiais*

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

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

Crianças e adolescentes: uma análise farmacocinética da população, incluindo 96 doentes pediátricos com idades entre 10 e 18 anos e peso entre 35 e 178 kg sugeriu um CL/F semelhante entre crianças e adultos. O CL/F individual na população pediátrica esteve no mesmo intervalo de valores dos dados dos adultos. Na população pediátrica, o CL/F pareceu ser independente da idade mas aumentando com o peso.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a  $C_{max}$  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.

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.

### *Metformina*

#### Absorção

Após administração de uma dose oral de metformina, a  $t_{max}$  foi atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após administração de uma dose oral, a fracção não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24-48 h e são geralmente menores que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos, diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observado um pico de concentração plasmática 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC e um prolongamento de 35 min no tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática. É desconhecida a relevância clínica desta diminuição.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O  $V_d$  médio situou-se entre 63-276 l.

#### Metabolismo

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em seres humanos.

#### Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semi-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Quando existe compromisso da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e assim a semi-vida é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de AVANDAMET. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com rosiglitazona e metformina 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 adenomatosa 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.

#### *Metformina*

Os dados não clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Carboximetilamido sódico  
Hipromelose (E464)  
Celulose microcristalina (E460)  
Lactose mono-hidratada  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Óxido de ferro amarelo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 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 28, 56, 112, 336 (3x112) e 360 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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/1/03/258/001-003  
EU/1/03/258/015  
EU/1/03/258/019

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

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2003  
Data da última renovação: 20 Outubro 2008

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato de rosiglitazona) e 500 mg de cloridrato de metformina (correspondendo a 390 mg de metformina base livre).

Excipientes:

Cada comprimido contém lactose (aproximadamente 11 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, rosa claro, com marcação “gsk” numa das faces e “2/500” na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

AVANDAMET é indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2, particularmente doentes com excesso de peso:

- que não conseguem atingir um controlo da glicemia suficiente com doses orais máximas toleradas de metformina isolada.
- em terapêutica oral tripla com sulfonilureia, em doentes com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose inicial habitual de AVANDAMET é de 4 mg/dia de rosiglitazona e 2000 mg/dia de cloridrato de metformina.

Caso seja necessário um melhor controlo da glicemia, a dose de rosiglitazona pode ser aumentada para 8 mg/dia após 8 semanas. A dose diária máxima de AVANDAMET recomendada é de 8 mg de rosiglitazona e 2000 mg de cloridrato de metformina.

A dose diária total de AVANDAMET deverá ser administrada em duas doses divididas.

Antes do doente iniciar o tratamento com AVANDAMET poderá ser considerado a titulação de dose com rosiglitazona (em adição à dose óptima de metformina).

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração directa de metformina em monoterapia para AVANDAMET.

Tomar AVANDAMET durante ou após a refeição, poderá reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina.

Terapêutica oral tripla (rosiglitazona, metformina e sulfonilureia) (ver secção 4.4)

- Doentes a tomar metformina e sulfonilureia: quando apropriado, AVANDAMET poderá ser iniciado com 4 mg/dia de rosiglitazona e com a dose de metformina que substitua a que o doente estava a tomar. 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 secções 4.4 e 4.8).
- Doentes estabilizados em terapêutica oral tripla: quando apropriado, AVANDAMET poderá substituir as doses de rosiglitazona e metformina que o doente estava a tomar.

Quando apropriado, AVANDAMET poderá ser utilizado para substituir a rosiglitazona e a metformina em terapêutica oral dupla ou tripla existente, de modo a simplificar o tratamento.

#### Idosos

Como a metformina é excretada por via renal, e os doentes idosos têm tendência para diminuição da função renal, em doentes idosos a tomar AVANDAMET a função renal deverá ser monitorizada regularmente (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Doentes com compromisso renal

AVANDAMET não deverá ser utilizado em doentes com insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Crianças e adolescentes

AVANDAMET não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia neste grupo etário (ver secções 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

AVANDAMET está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à rosiglitazona, cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca, ou história de insuficiência cardíaca (classes New York Heart Association (NYHA) I a IV)
- uma 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)
- doença crónica ou aguda que possa causar hipóxia tecidual tal como:
  - insuficiência cardíaca ou respiratória
  - enfarte do miocárdio recente
  - choque
- compromisso hepático
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.4)
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético
- insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secção 4.4)
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, como:
  - desidratação
  - infecção grave
  - choque
  - administração intravascular de agentes de contraste iodados (ver secção 4.4)
- aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara mas grave, que poderá ocorrer devido à acumulação de metformina. Os casos notificados de acidose láctica em doentes a tomar metformina,

ocorreram predominantemente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica, pode e deve ser reduzida pela avaliação de outros factores de risco associados, como o controlo deficiente da diabetes, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer estado associado a hipóxia.

#### Diagnóstico:

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Os resultados do diagnóstico laboratorial são: diminuição do pH sanguíneo, níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e um aumento da diferença aniónica e da taxa de lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose metabólica, o tratamento com o medicamento deverá ser interrompido e o doente deverá ser hospitalizado imediatamente (ver secção 4.9).

#### Função renal

Como a metformina é excretada pelo rim, as concentrações séricas da creatinina deverão ser determinadas regularmente:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com níveis séricos de creatinina no limite superior normal e em doentes idosos.

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Deverão ser tomadas precauções especiais em situações em que poderá ocorrer compromisso da função renal, por exemplo no início de terapêutica anti-hipertensiva ou com diuréticos, ou no início do tratamento com um AINE.

#### Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

As tiazolidinedionas poderão causar retenção de fluidos 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 ou com sulfoniluréia, 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. AVANDAMET deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

A utilização de AVANDAMET na terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca (ver secção 4.8). A decisão de iniciar AVANDAMET em associação com uma sulfonilureia deverá ter em consideração as alternativas terapêuticas. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente, caso AVANDAMET seja utilizado em associação com insulina ou com uma sulfonilureia.

Também foi notificada insuficiência cardíaca mais frequente 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, a insulina e a rosiglitazona estão todos 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 AVANDAMET, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com AVANDAMET 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 AVANDAMET, 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 AVANDAMET deve ser do médico assistente com base nos resultados laboratoriais. Se for observado o aparecimento de 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 notificaram 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 notificarem perturbações na acuidade visual, devendo ser considerada a avaliação oftalmológica apropriada.

#### 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.

#### Anemia

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 AVANDAMET.

#### Hipoglicemia

Os doentes em tratamento com AVANDAMET em terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente. Poderá ser necessário o aumento da monitorização do doente e uma redução da dose do agente concomitante.

#### Cirurgia

Como AVANDAMET contém cloridrato de metformina, o tratamento deverá ser suspenso 48 horas antes da cirurgia electiva com anestesia geral e não deverá ser reintroduzido antes de 48 horas após a intervenção.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos, poderá conduzir a insuficiência renal. Por isso, devido à substância activa metformina, AVANDAMET deverá ser interrompido antes, ou no momento do teste e não deverá ser reintroduzido nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

#### 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.

#### Outras precauções

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).

AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: gemfibrozil) ou indutores (p.ex.: rifampicina) do CYP2C8, devido ao efeito sobre a farmacocinética da rosiglitazona (ver secção 4.5). Adicionalmente, AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), devido ao efeito sobre a farmacocinética da metformina (ver secção 4.5). O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste da dose de AVANDAMET dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes.

Todos os doentes deverão continuar a sua dieta com uma distribuição regular do consumo de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso deverão continuar a sua dieta com restrição calórica.

Deverão ser efectuados regularmente os testes laboratoriais habituais para a monitorização da diabetes.

Os comprimidos de AVANDAMET 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 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não existem estudos formais de interacção para AVANDAMET, 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 metformina).

Existe um risco acrescido de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (particularmente em casos de jejum, má nutrição ou insuficiência hepática) devido à metformina, uma substância activa de AVANDAMET (ver secção 4.4). Deverá ser evitado o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Os medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), poderão interagir com a metformina por competição nos sistemas de transporte tubular renal. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis mostrou que a cimetidina, administrada 400 mg duas vezes

por dia, aumentou a exposição sistémica (AUC) da metformina em 50% e a  $C_{m\acute{a}x}$  em 81%. Assim, deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro do regime posológico recomendado e alterações ao tratamento da diabetes, quando forem administrados concomitantemente medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (ver secção 4.4).

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

A administração concomitante de rosiglitazona com gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) originou um aumento de duas vezes nas 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, Hipericão) 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).

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

A administração concomitante da rosiglitazona com os agentes antidiabéticos orais, 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.

A administração intravascular de agentes de contraste iodados poderá conduzir a insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. A metformina deverá ser interrompida antes, ou no momento do exame não devendo ser reintroduzida nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

#### Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticóides (administrados por via sistémica ou local) agonistas- $\beta_2$  e diuréticos, têm uma actividade hiperglicemiante intrínseca. O doente deverá ser informado e realizada uma monitorização da glicemia mais frequente, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

Os inibidores da ECA poderão diminuir os níveis de glucose no sangue. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição durante a gravidez ou lactação para AVANDAMET.

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

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

Assim, AVANDAMET não deverá ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento com AVANDAMET deverá ser interrompido, excepto se o benefício esperado para a mãe exceder o risco potencial para o feto.

Tanto a rosiglitazona como a metformina foram detectadas no leite de animais de experiência. Desconhece-se se o aleitamento poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. AVANDAMET não deverá ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de AVANDAMET sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

São referidas de seguida, por classes de sistemas 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$  incluindo notificações isoladas).

#### ***AVANDAMET***

Dados de estudos clínicos em dupla ocultação confirmam que o perfil de segurança de rosiglitazona em associação com metformina é semelhante ao perfil de reacções adversas combinado para os dois medicamentos. Os dados de AVANDAMET são também consistentes com este perfil de efeitos adversos combinado.

Dados dos ensaios clínicos (adição de insulina à terapêutica estabelecida com AVANDAMET)  
Num estudo (n=322) em que se adicionou insulina a doentes em terapêutica estabelecida com AVANDAMET, não foram observados novos acontecimentos adversos em excesso relativamente aos previamente definidos para AVANDAMET ou para terapêuticas de associação com rosiglitazona.

No entanto, o risco de reacções adversas relacionadas com retenção de fluidos e hipoglicemia está aumentado quando AVANDAMET é utilizado em associação com insulina.

#### ***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.

A tabela 1 descreve as reacções adversas identificadas numa revisão de ensaios clínicos envolvendo mais de 5000 doentes tratados com rosiglitazona. As reacções adversas estão descritas na tabela por

ordem decrescente de frequência para o regime terapêutico de rosiglitazona em monoterapia dentro de cada classe de sistema de órgãos. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico		
	Rosiglitazona em monoterapia	Rosiglitazona com metformina	Rosiglitazona com metformina e sulfonilureia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
granulocitopenia			Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
tonturas*		Frequentes	
cefaleias*			Frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
insuficiência cardíaca <sup>2</sup>		Frequentes	Frequentes
isquemia cardíaca <sup>3*</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
fracturas ósseas <sup>4</sup>	Frequentes	Frequentes	
mialgia*			Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
edema	Frequentes	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”.

<sup>1</sup> A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, terapêutica oral dupla ou tripla). 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.

<sup>2</sup> 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). No principal estudo de dupla ocultação, a incidência de insuficiência cardíaca em terapêutica oral tripla foi de 1,4%, comparado com 0,4% para a terapêutica dupla com metformina e

sulfonilureia. 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.

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.

<sup>3</sup> 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 com 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.

<sup>4</sup> 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 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 dos grupos de tratamento e semelhante ao placebo.

#### Dados do período de pós-comercialização

Para além das reacções adversas identificadas nos ensaios clínico, as reacções adversas apresentadas na tabela 2 foram identificadas durante a utilização de rosiglitazona após a sua aprovação.

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

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

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

### **Metformina**

#### 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. As categorias de frequência baseiam-se na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento da metformina a nível europeu.

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

<b>Reacção adversa</b>	<b>Frequência</b>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
sintomas gastrointestinais <sup>6</sup>	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
acidose láctica	Muito raros
deficiência em vitamina B12 <sup>7</sup>	Muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
sabor metálico	Frequentes
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Alterações da função hepática	Muito raros
Hepatite	Muito raros
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
urticária	Muito raros
Eritema	Muito raros
Prurido	Muito raros

<sup>6</sup> Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

<sup>7</sup> O tratamento a longo prazo com metformina esteve associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12 que pode resultar muito raramente numa deficiência em vitamina B12 clinicamente significativa (i.e. anemia megaloblástica).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existem dados disponíveis relativamente à sobredosagem com AVANDAMET.

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 metformina (ou factores de risco de acidose láctica coexistentes) poderá conduzir à acidose láctica que é uma situação de emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de lactato e metformina, no entanto a rosiglitazona apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não é eliminada por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD03

AVANDAMET 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 cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas.

As tiazolidinedionas actuam principalmente por redução da resistência à insulina enquanto que as biguanidas actuam principalmente por diminuição da produção de glucose hepática endógena.

#### *Rosiglitazona*

A rosiglitazona é um agonista selectivo do receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gama proliferador activado do peroxisoma) 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  $\beta$ , o que é demonstrado pelo aumento da massa dos ilhéus pancreáticos e do seu conteúdo em insulina, e preveniu 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 $\gamma$  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  $\beta$  pancreáticas, o que é consistente com o seu mecanismo de acção. A melhoria do controlo da glicemia foi também associada à diminuição significativa em ácidos gordos livres. Em consequência de mecanismos de acção 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.

Realizou-se um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia) com duração de 24 meses em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c a partir dos valores basais só atingiu significado estatístico no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Não foram identificados novos problemas de segurança após o tratamento com rosiglitazona em crianças quando comparado com os doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados sobre eficácia e segurança a longo prazo nos doentes pediátricos.

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 ( $\leq 3$  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:

<b>Tratamento aleatorizado†</b>	<b>Dose (DP) média no final do tratamento aleatorizado</b>
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.

### *Metformina*

A metformina é uma biguanida com efeitos antidiabéticos, diminuindo tanto a glucose plasmática basal como a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, não originando hipoglicemia.

A metformina poderá actuar por via de três mecanismos:

- redução da produção de glucose hepática, inibindo a gluconeogénese e glicogenólise
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica
- atrasando a absorção intestinal da glucose.

Ao actuar na glicogénio-sintetase, a metformina estimula a síntese intracelular de glicogenio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de glucose de membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

Independentemente da sua acção sobre a glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico em seres humanos. Estudos clínicos controlados a médio e longo prazo com doses terapêuticas, demonstraram que: a metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e triglicéridos.

O estudo prospectivo randomizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo da glicemia intensivo na diabetes tipo 2. A análise dos resultados dos doentes com excesso de peso tratados com metformina após falência de dieta isolada, demonstraram:

- redução significativa do risco absoluto de complicações relacionadas com a diabetes no grupo metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-ano) em comparação com dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0023$ , e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0034$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade associada à diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isolada 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-ano,  $p=0,017$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,011$ ), e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,021$ )
- redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isoladamente 18 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **AVANDAMET**

#### Absorção

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as características de absorção da rosiglitazona e metformina do comprimido de AVANDAMET e aquelas obtidas para os comprimidos de maleato de rosiglitazona e cloridrato de metformina, respectivamente.

Os alimentos não provocaram nenhum efeito na AUC da rosiglitazona ou da metformina quando AVANDAMET foi administrado a voluntários saudáveis. Após a ingestão de alimentos, a  $C_{max}$  foi menor (22% rosiglitazona e 15% metformina) e o  $t_{max}$  prolongado (aproximadamente 1,5 h para a rosiglitazona e 0,5 h para a metformina). Este efeito dos alimentos não foi considerado clinicamente significativo.

Os parágrafos seguintes reflectem as propriedades farmacocinéticas das substâncias activas de AVANDAMET 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 de rosiglitazona é atingido cerca de 1 h após a toma. As concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica.

A administração de rosiglitazona com alimentos não provocou alteração na exposição global (AUC), embora tenha sido observado uma pequena diminuição na  $C_{max}$  (aproximadamente 20-28%) e um atraso no  $t_{max}$  (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 a 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 l. 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 Homem, 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 o compromisso hepático é contra-indicado e foram incluídos doentes idosos e doentes com compromisso renal ligeiro a moderado 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 do CYP2C9.

Uma vez que não existe 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 ( $CI_{50}$  18  $\mu$ M) e inibição baixa de CYP2C9 ( $CI_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9, *in vivo*.

#### 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 - 4 h. Não há evidência de acumulação inesperada de rosiglitazona após uma ou duas doses diárias. A principal via de eliminação 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 inalterado na urina ou fezes. O tempo de semi-vida final para a radioactividade foi de cerca de 130 h, 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.

#### *Populações especiais*

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

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

Crianças e adolescentes: uma análise farmacocinética da população, incluindo 96 doentes pediátricos com idades entre 10 e 18 anos e peso entre 35 e 178 kg sugeriu um CL/F semelhante entre crianças e adultos. O CL/F individual na população pediátrica esteve no mesmo intervalo de valores dos dados dos adultos. Na população pediátrica, o CL/F pareceu ser independente da idade mas aumentando com o peso.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a  $C_{max}$  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.

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.

### *Metformina*

#### Absorção

Após administração de uma dose oral de metformina, a  $t_{max}$  foi atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após administração de uma dose oral, a fracção não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24-48 h e são geralmente menores que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos, diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observado um pico de concentração plasmática 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC e um prolongamento de 35 min no tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática. É desconhecida a relevância clínica desta diminuição.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O  $V_d$  médio situou-se entre 63-276 l.

#### Metabolismo

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em seres humanos.

#### Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semi-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Quando existe compromisso da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e assim a semi-vida é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de AVANDAMET. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com rosiglitazona e metformina 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 adenomatosa 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.

### *Metformina*

Os dados não clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Carboximetilamido sódico  
Hipromelose (E464)  
Celulose microcristalina (E460)  
Lactose mono-hidratada  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Óxido de ferro vermelho (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 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 28, 56, 112, 336 (3x112) e 360 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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/1/03/258/004-006  
EU/1/03/258/016  
EU/1/03/258/020

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

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2003  
Data da última renovação: 20 Outubro 2008

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato de rosiglitazona) e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondendo a 780 mg de metformina base livre).

Excipientes:

Cada comprimidos contém lactose (aproximadamente 11 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, amarelos, com marcação “gsk” numa das faces e “2/1000” na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

AVANDAMET é indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2, particularmente doentes com excesso de peso:

- que não conseguem atingir um controlo da glicemia suficiente com doses orais máximas toleradas de metformina isolada.
- em terapêutica oral tripla com sulfonilureia, em doentes com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

AVANDAMET está disponível em dosagens apropriadas para os diferentes regimes posológicos.

A dose inicial habitual de AVANDAMET é de 4 mg/dia de rosiglitazona e 2000 mg/dia de cloridrato de metformina.

Caso seja necessário um melhor controlo da glicemia, a dose de rosiglitazona pode ser aumentada para 8 mg/dia após 8 semanas. A dose diária máxima recomendada de AVANDAMET é de 8 mg de rosiglitazona e 2000 mg de cloridrato de metformina.

A dose diária total de AVANDAMET deverá ser administrada em duas doses divididas.

Antes do doente iniciar o tratamento com AVANDAMET poderá ser considerado a titulação de dose com rosiglitazona (em adição à dose óptima de metformina).

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração directa de metformina em monoterapia para AVANDAMET.

Tomar AVANDAMET durante ou após a refeição, poderá reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina.

Terapêutica oral tripla (rosiglitazona, metformina e sulfonilureia) (ver secção 4.4)

- Doentes a tomar metformina e sulfonilureia: quando apropriado, AVANDAMET poderá ser iniciado com 4 mg/dia de rosiglitazona e com a dose de metformina que substitua a que o doente estava a tomar. 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 secções 4.4 e 4.8).
- Doentes estabilizados em terapêutica oral tripla: quando apropriado, AVANDAMET poderá substituir as doses de rosiglitazona e metformina que o doente estava a tomar.

Quando apropriado, AVANDAMET poderá ser utilizado para substituir a rosiglitazona e a metformina em terapêutica oral dupla ou tripla existente, de modo a simplificar o tratamento.

#### Idosos

Como a metformina é excretada por via renal, e os doentes idosos têm tendência para diminuição da função renal, em doentes idosos a tomar AVANDAMET a função renal deverá ser monitorizada regularmente (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Doentes com compromisso renal

AVANDAMET não deverá ser utilizado em doentes com insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Crianças e adolescentes

AVANDAMET não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia neste grupo etário (ver secções 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

AVANDAMET está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à rosiglitazona, cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca, ou história de insuficiência cardíaca (classes New York Heart Association (NYHA) I a IV)
- uma Síndrome Coronária Aguda (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)
- doença crónica ou aguda que possa causar hipóxia tecidual tal como:
  - insuficiência cardíaca ou respiratória
  - enfarte do miocárdio recente
  - choque
- compromisso hepático
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.4)
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético
- insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secção 4.4)
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, como:
  - desidratação
  - infecção grave
  - choque
  - administração intravascular de agentes de contraste iodados (ver secção 4.4)
- aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara mas grave, que poderá ocorrer devido à acumulação de metformina. Os casos notificados de acidose láctica em doentes a tomar metformina, ocorreram predominantemente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica, pode e deve ser reduzida pela avaliação de outros factores de risco associados, como o controlo deficiente da diabetes, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer estado associado a hipóxia.

#### Diagnóstico:

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Os resultados do diagnóstico laboratorial são: diminuição do pH sanguíneo, níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e um aumento da diferença aniónica e da taxa de lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose metabólica, o tratamento com o medicamento deverá ser interrompido e o doente deverá ser hospitalizado imediatamente (ver secção 4.9).

#### Função renal

Como a metformina é excretada pelo rim, as concentrações séricas da creatinina deverão ser determinadas regularmente:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com níveis séricos de creatinina no limite superior normal e em doentes idosos.

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Deverão ser tomadas precauções especiais em situações em que poderá ocorrer compromisso da função renal, por exemplo no início de terapêutica anti-hipertensiva ou com diuréticos, ou no início do tratamento com um AINE.

#### Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

As tiazolidinedionas poderão causar retenção de fluidos 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 ou com sulfonilureia, 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. AVANDAMET deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

A utilização de AVANDAMET na terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca (ver secção 4.8). A decisão de iniciar AVANDAMET em associação com uma sulfonilureia deverá ter em consideração as alternativas terapêuticas. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente, caso AVANDAMET seja utilizado em associação com insulina ou com uma sulfonilureia.

Também foi notificada insuficiência cardíaca mais frequente 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, a insulina e a rosiglitazona estão todos 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 AVANDAMET, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com AVANDAMET 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 AVANDAMET, 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 AVANDAMET deve ser do médico assistente com base nos resultados laboratoriais. Se for observado o aparecimento de 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 notificaram 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 notificarem perturbações na acuidade visual, devendo ser considerada a avaliação oftalmológica apropriada.

#### 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.

#### Anemia

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 AVANDAMET.

#### Hipoglicemia

Os doentes em tratamento com AVANDAMET em terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente. Poderá ser necessário o aumento da monitorização do doente e uma redução da dose do agente concomitante.

#### Cirurgia

Como AVANDAMET contém cloridrato de metformina, o tratamento deverá ser suspenso 48 horas antes da cirurgia electiva com anestesia geral e não deverá ser reintroduzido antes de 48 horas após a intervenção.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos, poderá conduzir a insuficiência renal. Por isso, devido à substância activa metformina, AVANDAMET deverá ser interrompido antes, ou no momento do teste e não deverá ser reintroduzido nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

#### 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.

#### Outras precauções

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).

AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: gemfibrozil) ou indutores (p.ex.: rifampicina) do CYP2C8, devido ao efeito sobre a farmacocinética da rosiglitazona (ver secção 4.5). Adicionalmente, AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), devido ao efeito sobre a farmacocinética da metformina (ver secção 4.5). O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste da dose de AVANDAMET dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes.

Todos os doentes deverão continuar a sua dieta com uma distribuição regular do consumo de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso deverão continuar a sua dieta com restrição calórica.

Deverão ser efectuados regularmente os testes laboratoriais habituais para a monitorização da diabetes.

Os comprimidos de AVANDAMET 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 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não existem estudos formais de interacção para AVANDAMET, 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 metformina).

Existe um risco acrescido de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (particularmente em casos de jejum, má nutrição ou insuficiência hepática) devido à metformina, uma substância activa de AVANDAMET (ver secção 4.4). Deverá ser evitado o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Os medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), poderão interagir com a metformina por competição nos sistemas de transporte tubular renal. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis mostrou que a cimetidina, administrada 400 mg duas vezes por dia, aumentou a exposição sistémica (AUC) da metformina em 50% e a  $C_{m\acute{a}x}$  em 81%. Assim, deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro do regime posológico recomendado e alterações ao tratamento da diabetes, quando forem administrados concomitantemente medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (ver secção 4.4).

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

A administração concomitante de rosiglitazona com gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) originou um aumento de duas vezes nas 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, Hipericão) 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).

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

A administração concomitante da rosiglitazona com os agentes antidiabéticos orais, 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.

A administração intravascular de agentes de contraste iodados poderá conduzir a insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. A metformina deverá ser interrompida antes, ou no momento do exame não devendo ser reintroduzida nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

#### Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticóides (administrados por via sistémica ou local) agonistas- $\beta_2$  e diuréticos, têm uma actividade hiperglicemiante intrínseca. O doente deverá ser informado e realizada uma monitorização da glicemia mais frequente, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

Os inibidores da ECA poderão diminuir os níveis de glucose no sangue. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição durante a gravidez ou lactação para AVANDAMET.

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

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

Assim, AVANDAMET não deverá ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento com AVANDAMET deverá ser interrompido, excepto se o benefício esperado para a mãe exceder o risco potencial para o feto.

Tanto a rosiglitazona como a metformina foram detectadas no leite de animais de experiência. Desconhece-se se o aleitamento poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. AVANDAMET não deverá ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de AVANDAMET sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

São referidas de seguida, por classes de sistemas 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$  incluindo notificações isoladas).

#### ***AVANDAMET***

Dados de estudos clínicos em dupla ocultação confirmam que o perfil de segurança de rosiglitazona em associação com metformina é semelhante ao perfil de reacções adversas combinado para os dois medicamentos. Os dados de AVANDAMET são também consistentes com este perfil de efeitos adversos combinado.

Dados dos ensaios clínicos (adição de insulina à terapêutica estabelecida com AVANDAMET)  
Num estudo (n=322) em que se adicionou insulina a doentes em terapêutica estabelecida com AVANDAMET, não foram observados novos acontecimentos adversos em excesso relativamente aos previamente definidos para AVANDAMET ou para terapêuticas de associação com rosiglitazona.

No entanto, o risco de reacções adversas relacionadas com retenção de fluidos e hipoglicemia está aumentado quando AVANDAMET é utilizado em associação com insulina.

#### ***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.

A tabela 1 descreve as reacções adversas identificadas numa revisão de ensaios clínicos envolvendo mais de 5000 doentes tratados com rosiglitazona. As reacções adversas estão descritas na tabela por

ordem decrescente de frequência para o regime terapêutico de rosiglitazona em monoterapia dentro de cada classe de sistema de órgãos. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico		
	Rosiglitazona em monoterapia	Rosiglitazona com metformina	Rosiglitazona com metformina e sulfonilureia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
granulocitopenia			Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
tonturas*		Frequentes	
cefaleias*			Frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
insuficiência cardíaca <sup>2</sup>		Frequentes	Frequentes
isquemia cardíaca <sup>3*</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
fracturas ósseas <sup>4</sup>	Frequentes	Frequentes	
mialgia*			Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
edema	Frequentes	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”.

<sup>1</sup> A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, terapêutica oral dupla ou tripla). 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.

<sup>2</sup> 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). No principal estudo de dupla ocultação, a incidência de insuficiência cardíaca em

terapêutica oral tripla foi de 1,4%, comparado com 0,4% para a terapêutica dupla com metformina e sulfonilureia. 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.

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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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 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 dos grupos de tratamento e semelhante ao placebo.

#### Dados do período de pós-comercialização

Para além das reacções adversas identificadas nos ensaios clínico, as reacções adversas apresentadas na tabela 2 foram identificadas durante a utilização de rosiglitazona após a sua aprovação.

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

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

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

### **Metformina**

#### 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. As categorias de frequência baseiam-se na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento da metformina a nível europeu.

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

<b>Reacção adversa</b>	<b>Frequência</b>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
sintomas gastrointestinais <sup>6</sup>	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
acidose láctica	Muito raros
deficiência em vitamina B12 <sup>7</sup>	Muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
sabor metálico	Frequentes
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Alterações da função hepática	Muito raros
Hepatite	Muito raros
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
urticária	Muito raros
Eritema	Muito raros
Prurido	Muito raros

<sup>6</sup> Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

<sup>7</sup> O tratamento a longo prazo com metformina esteve associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12 que pode resultar muito raramente numa deficiência em vitamina B12 clinicamente significativa (i.e. anemia megaloblástica).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existem dados disponíveis relativamente à sobredosagem com AVANDAMET.

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 metformina (ou factores de risco de acidose láctica coexistentes) poderá conduzir à acidose láctica que é uma situação de emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de lactato e metformina, no entanto a rosiglitazona apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não é eliminada por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD03

AVANDAMET 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 cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas. As tiazolidinedionas actuam principalmente por redução da resistência à insulina enquanto que as biguanidas actuam principalmente por diminuição da produção de glucose hepática endógena.

### *Rosiglitazona*

A rosiglitazona é um agonista selectivo do receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gama proliferador activado do peroxisoma) 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  $\beta$ , o que é demonstrado pelo aumento da massa dos ilhéus pancreáticos e do seu conteúdo em insulina, e preveniu 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 $\gamma$  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  $\beta$  pancreáticas, o que é consistente com o seu mecanismo de acção. A melhoria do controlo da glicemia foi também associada à diminuição significativa em ácidos gordos livres. Em consequência de mecanismos de acção 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.

Realizou-se um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia) com duração de 24 meses em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c a partir dos valores basais só atingiu significado estatístico no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Não foram identificados novos problemas de segurança após o tratamento com rosiglitazona em crianças quando comparado com os doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados sobre eficácia e segurança a longo prazo nos doentes pediátricos.

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 ( $\leq 3$  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.

### Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos antidiabéticos, diminuindo tanto a glucose plasmática basal como a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, não originando hipoglicemia.

A metformina poderá actuar por via de três mecanismos:

- redução da produção de glucose hepática, inibindo a gluconeogénese e glicogénólise
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica
- atrasando a absorção intestinal da glucose.

Ao actuar na glicogénio-sintetase, a metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de glucose de membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

Independentemente da sua acção sobre a glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico em seres humanos. Estudos clínicos controlados a médio e longo prazo com doses terapêuticas, demonstraram que: a metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e triglicéridos.

O estudo prospectivo randomizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo da glicemia intensivo na diabetes tipo 2. A análise dos resultados dos doentes com excesso de peso tratados com metformina após falência de dieta isolada, demonstraram:

- redução significativa do risco absoluto de complicações relacionadas com a diabetes no grupo metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-ano) em comparação com dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0023$ , e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0034$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade associada à diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isolada 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-ano,  $p=0,017$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,011$ ), e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,021$ )
- redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isoladamente 18 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,01$ ).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### AVANDAMET

#### Absorção

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as características de absorção da rosiglitazona e metformina do comprimido de AVANDAMET e aquelas obtidas para os comprimidos de maleato de rosiglitazona e cloridrato de metformina, respectivamente.

Os alimentos não provocaram nenhum efeito na AUC da rosiglitazona ou da metformina quando AVANDAMET foi administrado a voluntários saudáveis. Após a ingestão de alimentos, a  $C_{max}$  foi menor (22% rosiglitazona e 15% metformina) e o  $t_{max}$  prolongado (aproximadamente 1,5 h para a rosiglitazona e 0,5 h para a metformina). Este efeito dos alimentos não foi considerado clinicamente significativo.

Os parágrafos seguintes reflectem as propriedades farmacocinéticas das substâncias activas de AVANDAMET 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 de rosiglitazona é atingido cerca de 1 h após a toma.

As concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica.

A administração de rosiglitazona com alimentos não provocou alteração na exposição global (AUC), embora tenha sido observado uma pequena diminuição na  $C_{max}$  (aproximadamente 20-28%) e um atraso no  $t_{max}$  (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 a 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 l. 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 Homem, 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 o compromisso hepático é contra-indicado e foram incluídos doentes idosos e doentes com compromisso renal ligeiro a moderado 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 do CYP2C9.

Uma vez que não existe 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 ( $CI_{50}$  18  $\mu$ M) e inibição baixa de CYP2C9 ( $CI_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9, *in vivo*.

### 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 - 4 h. Não há evidência de acumulação inesperada de rosiglitazona após uma ou duas doses diárias. A principal via de eliminação 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 inalterado na urina ou fezes. O tempo de semi-vida final para a radioactividade foi de cerca de 130 h, 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.

### Populações especiais

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

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

Crianças e adolescentes: uma análise farmacocinética da população, incluindo 96 doentes pediátricos com idades entre 10 e 18 anos e peso entre 35 e 178 kg sugeriu um CL/F semelhante entre crianças e adultos. O CL/F individual na população pediátrica esteve no mesmo intervalo de valores dos dados

dos adultos. Na população pediátrica, o CL/F pareceu ser independente da idade mas aumentando com o peso.

**Compromisso Hepático:** Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a  $C_{max}$  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.

**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.

### *Metformina*

#### Absorção

Após administração de uma dose oral de metformina, a  $t_{max}$  foi atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após administração de uma dose oral, a fracção não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24-48 h e são geralmente menores que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos, diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observado um pico de concentração plasmática 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC e um prolongamento de 35 min no tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática. É desconhecida a relevância clínica desta diminuição.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O  $V_d$  médio situou-se entre 63-276 l.

#### Metabolismo

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em seres humanos.

#### Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semi-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Quando existe compromisso da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e assim a semi-vida é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de AVANDAMET. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com rosiglitazona e metformina 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 adenomatosa 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.

#### *Metformina*

Os dados não clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Carboximetilamido sódico  
Hipromelose (E464)  
Celulose microcristalina (E460)  
Lactose mono-hidratada  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Óxido de ferro amarelo (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 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, 112 (2x56), 168 (3x56) e 180 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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/1/03/258/007-009  
EU/1/03/258/013  
EU/1/03/258/017  
EU/1/03/258/021

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

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2003  
Data da última renovação: 20 Outubro 2008

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 4 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato de rosiglitazona) e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondendo a 780 mg de metformina base livre).

Excipientes:

Cada comprimido contém lactose (aproximadamente 23 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, de cor rosa, com marcação “gsk” numa das faces e “4/1000” na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

AVANDAMET é indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2, particularmente doentes com excesso de peso:

- que não conseguem atingir um controlo da glicemia suficiente com doses orais máximas toleradas de metformina isolada.
- em terapêutica oral tripla com sulfonilureia, em doentes com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

AVANDAMET está disponível em dosagens apropriadas para os diferentes regimes posológicos.

A dose inicial habitual de AVANDAMET é de 4 mg/dia de rosiglitazona e 2000 mg/dia de cloridrato de metformina.

Caso seja necessário um melhor controlo da glicemia, a dose de rosiglitazona pode ser aumentada para 8 mg/dia após 8 semanas. A dose diária máxima recomendada de AVANDAMET é de 8 mg de rosiglitazona e 2000 mg de cloridrato de metformina.

A dose diária total de AVANDAMET deverá ser administrada em duas doses divididas.

Antes do doente iniciar o tratamento com AVANDAMET poderá ser considerado a titulação de dose com rosiglitazona (em adição à dose óptima de metformina).

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração directa de metformina em monoterapia para AVANDAMET.

Tomar AVANDAMET durante ou após a refeição, poderá reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina.

Terapêutica oral tripla (rosiglitazona, metformina e sulfonilureia) (ver secção 4.4)

- Doentes a tomar metformina e sulfonilureia: quando apropriado, AVANDAMET poderá ser iniciado com 4 mg/dia de rosiglitazona e com a dose de metformina que substitua a que o doente estava a tomar. 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 secções 4.4 e 4.8).

- Doentes estabilizados em terapêutica oral tripla: quando apropriado, AVANDAMET poderá substituir as doses de rosiglitazona e metformina que o doente estava a tomar.

Quando apropriado, AVANDAMET poderá ser utilizado para substituir a rosiglitazona e a metformina em terapêutica oral dupla ou tripla existente, de modo a simplificar o tratamento.

#### Idosos

Como a metformina é excretada por via renal, e os doentes idosos têm tendência para diminuição da função renal, em doentes idosos a tomar AVANDAMET a função renal deverá ser monitorizada regularmente (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Doentes com compromisso renal

AVANDAMET não deverá ser utilizado em doentes com insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Crianças e adolescentes

AVANDAMET não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia neste grupo etário (ver secções 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

AVANDAMET está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à rosiglitazona, cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca, ou história de insuficiência cardíaca (classes New York Heart Association (NYHA) I a IV)
- uma 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)
- doença crónica ou aguda que possa causar hipóxia tecidual tal como:
  - insuficiência cardíaca ou respiratória
  - enfarte do miocárdio recente
  - choque
- compromisso hepático
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.4)
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético
- insuficiência renal ou disfunção renal p. ex. níveis séricos de creatinina > 135 µmol/l em homens e > 110 µmol/l em mulheres e/ou depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secção 4.4)
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, como:
  - desidratação
  - infecção grave
  - choque
  - administração intravascular de agentes de contraste iodados (ver secção 4.4)
- aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara mas grave, que poderá ocorrer devido à acumulação de metformina. Os casos notificados de acidose láctica em doentes a tomar metformina, ocorreram predominantemente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica, pode e deve ser reduzida pela avaliação de outros factores de risco associados, como o controlo deficiente da diabetes, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer estado associado a hipóxia.

#### Diagnóstico:

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Os resultados do diagnóstico laboratorial são: diminuição do pH sanguíneo, níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e um aumento da diferença aniónica e da taxa de lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose metabólica, o tratamento com o medicamento deverá ser interrompido e o doente deverá ser hospitalizado imediatamente (ver secção 4.9).

#### Função renal

Como a metformina é excretada pelo rim, as concentrações séricas da creatinina deverão ser determinadas regularmente:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com níveis séricos de creatinina no limite superior normal e em doentes idosos.

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Deverão ser tomadas precauções especiais em situações em que poderá ocorrer compromisso da função renal, por exemplo no início de terapêutica anti-hipertensiva ou com diuréticos, ou no início do tratamento com um AINE.

#### Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

As tiazolidinedionas poderão causar retenção de fluidos 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 ou com sulfonilureia, 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. AVANDAMET deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

A utilização de AVANDAMET na terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca (ver secção 4.8). A decisão de iniciar AVANDAMET em associação com uma sulfonilureia deverá ter em consideração as alternativas terapêuticas. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente, caso AVANDAMET seja utilizado em associação com insulina ou com uma sulfonilureia.

Também foi notificada insuficiência cardíaca mais frequente 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, a insulina e a rosiglitazona estão todos 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 AVANDAMET, em todos os doentes e periodicamente a partir daí. O tratamento com AVANDAMET 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 AVANDAMET, 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 AVANDAMET deve ser do médico assistente com base nos resultados laboratoriais. Se for observado o aparecimento de 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 notificaram 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 notificarem perturbações na acuidade visual, devendo ser considerada a avaliação oftalmológica apropriada.

#### 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.

#### Anemia

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 AVANDAMET.

#### Hipoglicemia

Os doentes em tratamento com AVANDAMET em terapêutica de associação com uma sulfonilureia ou insulina poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente. Poderá ser necessário o aumento da monitorização do doente e uma redução da dose do agente concomitante.

#### Cirurgia

Como AVANDAMET contém cloridrato de metformina, o tratamento deverá ser suspenso 48 horas antes da cirurgia electiva com anestesia geral e não deverá ser reintroduzido antes de 48 horas após a intervenção.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos, poderá conduzir a insuficiência renal. Por isso, devido à substância activa metformina, AVANDAMET deverá ser interrompido antes, ou no momento do teste e não deverá ser reintroduzido nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

#### 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.

#### Outras precauções

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).

AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com inibidores (p.ex.: gemfibrozil) ou indutores (p.ex.: rifampicina) do CYP2C8, devido ao efeito sobre a farmacocinética da rosiglitazona (ver secção 4.5). Adicionalmente, AVANDAMET deverá ser utilizado com precaução durante a administração concomitante com medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), devido ao efeito sobre a farmacocinética da metformina (ver secção 4.5). O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste da dose de AVANDAMET dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes.

Todos os doentes deverão continuar a sua dieta com uma distribuição regular do consumo de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso deverão continuar a sua dieta com restrição calórica.

Deverão ser efectuados regularmente os testes laboratoriais habituais para a monitorização da diabetes.

Os comprimidos de AVANDAMET 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 AVANDAMET, 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 metformina).

Existe um risco acrescido de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (particularmente em casos de jejum, má nutrição ou insuficiência hepática) devido à metformina, uma substância activa de AVANDAMET (ver secção 4.4). Deverá ser evitado o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Os medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (p. ex.: cimetidina), poderão interagir com a metformina por competição nos sistemas de transporte tubular renal. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis mostrou que a cimetidina, administrada 400 mg duas vezes por dia, aumentou a exposição sistémica (AUC) da metformina em 50% e a  $C_{máx}$  em 81%. Assim, deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro do regime posológico recomendado e alterações ao tratamento da diabetes, quando forem administrados concomitantemente medicamentos catiónicos eliminados por secreção tubular renal (ver secção 4.4).

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

A administração concomitante de rosiglitazona com gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) originou um aumento de duas vezes nas 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, Hipericão) 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).

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

A administração concomitante da rosiglitazona com os agentes antidiabéticos orais, 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.

A administração intravascular de agentes de contraste iodados poderá conduzir a insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. A metformina deverá ser interrompida antes, ou no momento do exame não devendo ser reintroduzida nas 48 horas seguintes e apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

#### Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticóides (administrados por via sistémica ou local) agonistas- $\beta_2$  e diuréticos, têm uma actividade hiperglicemiante intrínseca. O doente deverá ser informado e realizada uma monitorização da glicemia mais frequente, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

Os inibidores da ECA poderão diminuir os níveis de glucose no sangue. Se necessário, a dose do medicamento antidiabético deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua interrupção.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição durante a gravidez ou lactação para AVANDAMET.

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

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

Assim, AVANDAMET não deverá ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento com AVANDAMET deverá ser interrompido, excepto se o benefício esperado para a mãe exceder o risco potencial para o feto.

Tanto a rosiglitazona como a metformina foram detectadas no leite de animais de experiência. Desconhece-se se o aleitamento poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. AVANDAMET não deverá ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de AVANDAMET sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

São referidas de seguida, por classes de sistemas 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$  incluindo notificações isoladas).

#### ***AVANDAMET***

Dados de estudos clínicos em dupla ocultação confirmam que o perfil de segurança de rosiglitazona em associação com metformina é semelhante ao perfil de reacções adversas combinado para os dois medicamentos. Os dados de AVANDAMET são também consistentes com este perfil de efeitos adversos combinado.

#### **Dados dos ensaios clínicos (adição de insulina à terapêutica estabelecida com AVANDAMET)**

Num estudo (n=322) em que se adicionou insulina a doentes em terapêutica estabelecida com AVANDAMET, não foram observados novos acontecimentos adversos em excesso relativamente aos previamente definidos para AVANDAMET ou para terapêuticas de associação com rosiglitazona.

No entanto, o risco de reacções adversas relacionadas com retenção de fluidos e hipoglicemia está aumentado quando AVANDAMET é utilizado em associação com insulina.

#### ***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.

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

**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 metformina	Rosiglitazona com metformina e sulfonilureia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
granulocitopenia			Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
tonturas*		Frequentes	
cefaleias*			Frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
insuficiência cardíaca <sup>2</sup>		Frequentes	Frequentes
isquémia cardíaca <sup>3*</sup>	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
fracturas ósseas <sup>4</sup>	Frequentes	Frequentes	
mialgia*			Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
edema	Frequentes	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”.

<sup>1</sup> A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, terapêutica oral dupla ou tripla). 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.

<sup>2</sup> 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). No principal estudo de dupla ocultação, a incidência de insuficiência cardíaca em terapêutica oral tripla foi de 1,4%, comparado com 0,4% para a terapêutica dupla com metformina e sulfonilureia. 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.

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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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 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 dos grupos de tratamento e semelhante ao placebo.

#### Dados do período de pós-comercialização

Para além das reacções adversas identificadas nos ensaios clínico, as reacções adversas apresentadas na tabela 2 foram identificadas durante a utilização de rosiglitazona após a sua aprovação.

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

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

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

### **Metformina**

#### 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. As categorias de frequência baseiam-se na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento da metformina a nível europeu.

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

Reacção adversa	Frequência
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
sintomas gastrointestinais <sup>6</sup>	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
acidose láctica	Muito raros
deficiência em vitamina B12 <sup>7</sup>	Muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
sabor metálico	Frequentes
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Alterações da função hepática	Muito raros
Hepatite	Muito raros
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
urticária	Muito raros
Eritema	Muito raros
Prurido	Muito raros

<sup>6</sup> Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

<sup>7</sup> O tratamento a longo prazo com metformina esteve associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12 que pode resultar muito raramente numa deficiência em vitamina B12 clinicamente significativa (i.e. anemia megaloblástica).

#### 4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativamente à sobredosagem com AVANDAMET.

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 metformina (ou factores de risco de acidose láctica coexistentes) poderá conduzir à acidose láctica que é uma situação de emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de lactato e metformina, no entanto a rosiglitazona apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não é eliminada por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD03

AVANDAMET 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 cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas.

As tiazolidinedionas actuam principalmente por redução da resistência à insulina enquanto que as biguanidas actuam principalmente por diminuição da produção de glucose hepática endógena.

#### *Rosiglitazona*

A rosiglitazona é um agonista selectivo do receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gama proliferador activado do peroxisoma) 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  $\beta$ , o que é demonstrado pelo aumento da massa dos ilhéus pancreáticos e do seu conteúdo em insulina, e preveniu 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 $\gamma$  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  $\beta$  pancreáticas, o que é consistente com o seu mecanismo de acção. A melhoria do controlo da glicemia foi também associada à diminuição significativa em ácidos gordos livres. Em consequência de mecanismos de acção 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.

Realizou-se um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia) com duração de 24 meses em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c a partir dos valores basais só atingiu significado estatístico no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Não foram identificados novos problemas de segurança após o tratamento com rosiglitazona em crianças quando comparado com os doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados sobre eficácia e segurança a longo prazo nos doentes pediátricos.

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 ( $\leq 3$  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:

<b>Tratamento aleatorizado†</b>	<b>Dose (DP) média no final do tratamento aleatorizado</b>
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.

### *Metformina*

A metformina é uma biguanida com efeitos antidiabéticos, diminuindo tanto a glucose plasmática basal como a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, não originando hipoglicemia.

A metformina poderá actuar por via de três mecanismos:

- redução da produção de glucose hepática, inibindo a gluconeogénese e glicogenólise
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica
- atrasando a absorção intestinal da glucose.

Ao actuar na glicogénio-sintetase, a metformina estimula a síntese intracelular de glicogenio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de glucose de membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

Independentemente da sua acção sobre a glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico em seres humanos. Estudos clínicos controlados a médio e longo prazo com doses terapêuticas, demonstraram que: a metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e triglicéridos.

O estudo prospectivo randomizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo da glicemia intensivo na diabetes tipo 2. A análise dos resultados dos doentes com excesso de peso tratados com metformina após falência de dieta isolada, demonstraram:

- redução significativa do risco absoluto de complicações relacionadas com a diabetes no grupo metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-ano) em comparação com dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0023$ , e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p=0,0034$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade associada à diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isolada 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-ano,  $p=0,017$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,011$ ), e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,021$ )
- redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isoladamente 18 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **AVANDAMET**

#### Absorção

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as características de absorção da rosiglitazona e metformina do comprimido de AVANDAMET e aquelas obtidas para os comprimidos de maleato de rosiglitazona e cloridrato de metformina, respectivamente.

Os alimentos não provocaram nenhum efeito na AUC da rosiglitazona ou da metformina quando AVANDAMET foi administrado a voluntários saudáveis. Após a ingestão de alimentos, a  $C_{max}$  foi menor (22% rosiglitazona e 15% metformina) e o  $t_{max}$  prolongado (aproximadamente 1,5 h para a rosiglitazona e 0,5 h para a metformina). Este efeito dos alimentos não foi considerado clinicamente significativo.

Os parágrafos seguintes reflectem as propriedades farmacocinéticas das substâncias activas de AVANDAMET 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 de rosiglitazona é atingido cerca de 1 h após a toma. As concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica.

A administração de rosiglitazona com alimentos não provocou alteração na exposição global (AUC), embora tenha sido observado uma pequena diminuição na  $C_{max}$  (aproximadamente 20-28%) e um atraso no  $t_{max}$  (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 a 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 l. 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 Homem, 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 o compromisso hepático é contra-indicado e foram incluídos doentes idosos e doentes com compromisso renal ligeiro a moderado 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 do CYP2C9.

Uma vez que não existe 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 ( $CI_{50}$  18  $\mu$ M) e inibição baixa de CYP2C9 ( $CI_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9, *in vivo*.

#### 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 - 4 h. Não há evidência de acumulação inesperada de rosiglitazona após uma ou duas doses diárias. A principal via de eliminação 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 inalterado na urina ou fezes. O tempo de semi-vida final para a radioactividade foi de cerca de 130 h, 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.

#### *Populações especiais*

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

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

Crianças e adolescentes: uma análise farmacocinética da população, incluindo 96 doentes pediátricos com idades entre 10 e 18 anos e peso entre 35 e 178 kg sugeriu um CL/F semelhante entre crianças e adultos. O CL/F individual na população pediátrica esteve no mesmo intervalo de valores dos dados dos adultos. Na população pediátrica, o CL/F pareceu ser independente da idade mas aumentando com o peso.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a  $C_{max}$  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.

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.

### *Metformina*

#### Absorção

Após administração de uma dose oral de metformina, a  $t_{max}$  foi atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após administração de uma dose oral, a fracção não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24-48 h e são geralmente menores que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos, diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observado um pico de concentração plasmática 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC e um prolongamento de 35 min no tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática. É desconhecida a relevância clínica desta diminuição.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O  $V_d$  médio situou-se entre 63-276 l.

#### Metabolismo

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em seres humanos.

#### Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semi-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Quando existe compromisso da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e assim a semi-vida é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de AVANDAMET. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com rosiglitazona e metformina 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 adenomatosa 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.

### *Metformina*

Os dados não clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Carboximetilamido sódico  
Hipromelose (E464)  
Celulose microcristalina (E460)  
Lactose monohidratada  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Óxido de ferro vermelho (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 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, 112 (2x56), 168 (3x56) e 180 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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/1/03/258/010-012  
EU/1/03/258/014  
EU/1/03/258/018  
EU/1/03/258/022

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

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2003  
Data da última renovação: 20 Outubro 2003

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

**ANEXO II**

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

Medicamento já não autorizado

## **A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do 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 RELATIVAS 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 do pedido de 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

#### RPS

Após a renovação da Autorização de Introdução no Mercado, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado irá submeter RPS anuais até decisão contrária do CHMP.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)  
(EXCEPTO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 1 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 500 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos  
56 comprimidos  
112 comprimidos  
360 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/1/03/258/001 28 comprimidos  
EU/1/03/258/002 56 comprimidos  
EU/1/03/258/003 112 comprimidos  
EU/1/03/258/019 360 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**

avandamet 1 mg/500 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)  
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (3x112 COMPRIMIDOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 1 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 500 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 112 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/015

**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**

avandamet 1 mg/500 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE-BOX)  
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (112 COMPRIMIDOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 1 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 500 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

112 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 112 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/015

**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**

avandamet 1 mg/500 mg

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

**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**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)  
(EXCEPTO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 500 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos  
56 comprimidos  
112 comprimidos  
360 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/1/03/258/004 28 comprimidos  
EU/1/03/258/005 56 comprimidos  
EU/1/03/258/006 112 comprimidos  
EU/1/03/258/020 360 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avandamet 2 mg/500 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)  
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (3x112 COMPRIMIDOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 500 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 112 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/016

**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**

avandamet 2 mg/500 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE-BOX)  
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (112 COMPRIMIDOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 500 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

112 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 112 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/016

**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**

avandamet 2 mg/500 mg

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

**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**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)  
(EXCEPTO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
180 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/1/03/258/007 14 comprimidos  
EU/1/03/258/008 28 comprimidos  
EU/1/03/258/009 56 comprimidos  
EU/1/03/258/021 180 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**

avandamet 2 mg/1000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)****APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2x56 COMPRIMIDOS, ENVOLVIDOS NUM PLÁSTICO TRANSPARENTE)****APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (3x56 COMPRIMIDOS, ACONDICIONADOS NUMA CAIXA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla de 2 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.  
Embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/013, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/017, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 168 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**

avandamet 2 mg/1000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE-BOX)  
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (56 COMPRIMIDOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 2 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos.

Componente de uma embalagem múltipla de 2 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.

56 comprimidos.

Componente de uma embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/013, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/017, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 168 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**

avandamet 2 mg/1000 mg

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimidos  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

**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**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)  
(EXCEPTO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 4 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
56 comprimidos  
180 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/1/03/258/010 14 comprimidos  
EU/1/03/258/011 28 comprimidos  
EU/1/03/258/012 56 comprimidos  
EU/1/03/258/022 180 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**

avandamet 4 mg/1000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (COM BLUE-BOX)****APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2x56 COMPRIMIDOS, ENVOLVIDOS NUM PLÁSTICO TRANSPARENTE)****APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (3x56 COMPRIMIDOS, ACONDICIONADOS NUMA CAIXA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 4 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla de 2 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.  
Embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.

**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/1/03/258/014, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/018, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 168 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**

avandamet 4 mg/1000 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE-BOX)  
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (56 COMPRIMIDOS)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

Cada comprimido contém 4 mg de rosiglitazona (sob a forma de maleato) e 1000 mg de cloridrato de metformina.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos.

Componente de uma embalagem múltipla de 2 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.

56 comprimidos.

Componente de uma embalagem múltipla de 3 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos revestidos por película.

### **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/1/03/258/014, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 112 comprimidos.  
EU/1/03/258/018, 56 comprimidos, componente de uma embalagem múltipla de 168 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**

avandamet 4 mg/1000 mg

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimidos  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

**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**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos revestidos por película**  
**AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimidos revestidos por película**  
**AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película**  
**AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película**  
rosiglitazona/cloridrato de metformina

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

### **1. O QUE É AVANDAMET E PARA QUE É UTILIZADO**

**Avandamet comprimidos é uma associação de dois medicamentos diferentes** denominados *rosiglitazona* e *metformina*. 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 metformina 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. Avandamet pode ser usado sozinho ou com uma sulfonilureia, outro medicamento para a diabetes.

### **2. ANTES DE TOMAR AVANDAMET**

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 Avandamet.

**Não tome Avandamet:**

- **se tem alergia (hipersensibilidade)** à rosiglitazona ou à metformina ou a qualquer outro componente de Avandamet (*listado na secção 6*)
- **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 graves dificuldades em respirar**
- **se tem doença no fígado**
- **se é um grande consumidor de álcool** – se bebe grandes quantidades regularmente, ou se tem sessões ocasionais de consumo intenso (embriaguez)
- **se teve cetoacidose diabética** (uma complicação da diabetes que causa perda de peso rápida, náuseas ou vómitos)
- **se tem doença nos rins**

- **se está muito desidratado ou se tem uma infecção grave** (ver na Secção 2 “Enquanto tomar Avandamet o seu médico precisa de saber”)
- **se efectuar um raio-X com um corante injectável** (ver na Secção 2 “Enquanto tomar Avandamet o seu médico precisa de saber”)
- **se está a amamentar** (ver na Secção 2 “Gravidez e aleitamento”).

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

### **Tome especial cuidado com Avandamet**

**Avandamet 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 Avandamet poderá não ser adequado para si.

### **Condições a observar**

Avandamet e outros medicamentos para a diabetes poderão agravar algumas condições existentes, ou causar efeitos secundários graves. Deverá ter atenção a alguns sintomas enquanto tomar Avandamet, 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 Avandamet. 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”).

### **A sua função renal será verificada**

Os seus rins deverão ser avaliados pelo menos uma vez por ano – com maior frequência se tiver mais de 65 anos, ou se a sua função renal está perto da insuficiência.

### **Enquanto tomar Avandamet o seu médico precisa de saber:**

- **se está a ficar desidratado** – por exemplo, após vómitos, diarreia ou febre intensas. Estas situações podem originar perda significativa de água (*desidratação*). Fale com o seu médico, sendo que poderá ter de parar de tomar Avandamet durante um curto período.
- **se for sujeito a uma cirurgia com anestesia geral**. O seu médico irá aconselhar a parar de tomar Avandamet pelo menos 48 horas antes e após a operação.
- **Se fizer um raio-X com um corante injectável**. O seu médico irá aconselhar a parar de tomar Avandamet antes do raio-X e nas 48 horas seguintes. O seu médico irá verificar a sua função renal antes de recomeçar o tratamento.

### **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.

Alguns medicamentos são especialmente susceptíveis de afectar a quantidade de açúcar no seu sangue:

- esteróides (utilizados para tratar a **inflamação**) como a prednisolona ou dexametasona
- agonistas beta-2 (utilizados para tratar a **asma**), como o salbutamol ou salmeterol
- diuréticos (utilizados para **eliminar água**), como a furosemida ou indapamida

- inibidores ECA (utilizados para tratar a **pressão sanguínea elevada**), como o enalapril ou captopril
  - gemfibrozil (utilizado para **reduzir o colesterol**)
  - rifampicina (utilizada para tratar a **tuberculose** e outras infecções)
  - cimetidina (utilizada para reduzir o **ácido no estômago**).
- **Informe um médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum destes medicamentos.** O seu açúcar no sangue será verificado e a sua dose de Avandamet poderá necessitar de ser alterada.

#### **Gravidez e aleitamento**

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

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento não afectará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **Avandamet contém lactose**

Os comprimidos de Avandamet 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 AVANDAMET**

Tome Avandamet 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 (2 mg de rosiglitazona e 1000 mg de metformina), tomado duas vezes por dia, de manhã e à noite. (Também poderá tomar esta dose com dois comprimidos de 1 mg/500 mg, duas vezes por dia.)

Após cerca de 8 semanas o seu médico poderá necessitar de aumentar a sua dose. A dose máxima é de 4 mg de rosiglitazona e 1000 mg de metformina, tomada duas vezes por dia. (Também poderá tomar esta dose com dois comprimidos de 2 mg/500 mg, duas vezes por dia.)

#### **Como tomar**

**Engula os comprimidos com um pouco de água.**

**É preferível tomar Avandamet com a refeição,** ou logo após a refeição. Isto ajuda a reduzir quaisquer problemas com o seu estômago (incluindo indigestão, náuseas, vômitos e diarreia).

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

#### **Se tomar mais Avandamet do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos, consulte o seu médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Avandamet**

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 Avandamet**

Tome Avandamet durante o período recomendado pelo seu médico. Se parar de tomar Avandamet, 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, Avandamet 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 Avandamet. 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 Avandamet.**

**Acidose láctica:** O aumento da quantidade de ácido láctico no sangue (*acidose láctica*) é um efeito secundário muito raro da metformina. Afecta mais frequentemente as pessoas com doença grave nos rins. Os sintomas da acidose láctica incluem:

- respiração rápida
- sensação de frio
- dor no estômago, náuseas e vômitos

➔ **Contacte um médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Avandamet.**

**Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca:** Avandamet 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 ligeira 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*):** Se estiver a tomar Avandamet com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que os seus níveis de açúcar no sangue estejam abaixo do nível normal. 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 Avandamet, 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 Avandamet 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:

- dor no estômago, sensação de indisposição (*náuseas*), vômitos, diarreia ou perda de apetite.

#### **Efeitos secundários frequentes**

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

- dor no peito (*angina*)
- fracturas ósseas
- redução nas contagens sanguíneas (*anemia*)
- aumento ligeiro do colesterol sanguíneo, aumento da quantidade de gorduras no sangue
- aumento de peso, aumento do apetite
- tonturas
- prisão de ventre
- níveis de açúcar no sangue mais baixos que o normal (*hipoglicemia*)
- inchaço (*edema*) devido a retenção de água
- sabor metálico na boca.

#### **Efeitos secundários raros**

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

- líquido nos pulmões (*edema pulmonar*) causando falta de ar
- insuficiência cardíaca
- inchaço da retina na parte posterior do olho (*edema macular*)
- 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 do fígado (*hepatite*)
- diminuição da quantidade de vitamina B<sub>12</sub> no sangue
- aumento de peso rápido e excessivo causado por retenção de líquidos
- aumento do ácido láctico 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 AVANDAMET**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Avandamet 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 Avandamet

As substâncias activas são rosiglitazona e metformina. Os comprimidos de Avandamet são fornecidos em diferentes dosagens. Cada comprimido contém: 1 mg de rosiglitazona e 500 mg de metformina; 2 mg de rosiglitazona e 500 mg de metformina; 2 mg de rosiglitazona e 1000 mg de metformina ou 4 mg de rosiglitazona e 1000 mg de metformina.

Os outros componentes são: carboximetilamido sódico, hipromelose (E464), celulose microcristalina (E460), lactose mono-hidratada, povidona (E1201), estearato de magnésio, dióxido de titânio (E171), macrogol, óxido de ferro amarelo ou vermelho (E172).

### Qual o aspecto de Avandamet e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de **Avandamet 1 mg/500 mg** são amarelos, com marcação "gsk" numa das faces e "1/500" na outra face.

Os comprimidos de **Avandamet 2 mg/500 mg** são cor-de-rosa claro, com marcação "gsk" numa das faces e "2/500" na outra face.

Estas dosagens são fornecidas em blister, em embalagens contendo 28, 56, 112, 3x112 ou 360 comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos de **Avandamet 2 mg/1000 mg** são amarelos, com marcação "gsk" numa das faces e "2/1000" na outra face.

Os comprimidos de **Avandamet 4 mg/1000 mg** são cor-de-rosa, com marcação "gsk" numa das faces e "4/1000" na outra face.

Estas dosagens são fornecidas em blister, em embalagens contendo 14, 28, 56, 2x56, 3x56 ou 180 comprimidos revestidos por película.

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, 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**  
ГлаксоСмитКлайн 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  
[recepcia.sk@gsk.com](mailto:recepcia.sk@gsk.com)

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
[Finland.tuoteinfo@gsk.com](mailto: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 sitio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado