

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDIA 2 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona equivalente a 2 mg de rosiglitazona.

Excipiente:

Contém lactose (aproximadamente 108 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película rosa, com marcação “GSK” numa das faces e “2” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A rosiglitazona é indicada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2:

em **monoterapia**

- em doentes (particularmente com excesso de peso) inadequadamente controlados por dieta e exercício para os quais a metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância

em **terapêutica oral dupla** em associação com

- metformina, em doentes (particularmente com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar do tratamento com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- uma sulfonilureia, apenas em doentes com intolerância ou contra-indicação para a metformina com controlo insuficiente da glicemia apesar do tratamento com uma sulfonilureia em monoterapia.

em **terapêutica oral tripla** em associação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes (particularmente com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla (ver secção 4.4)

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com rosiglitazona é normalmente iniciado com 4 mg/dia. Esta dose pode ser aumentada para 8 mg/dia após oito semanas, caso seja necessário um melhor controlo da glicemia. Em doentes tratados com rosiglitazona em associação com uma sulfonilureia, o aumento da dose de rosiglitazona para 8 mg/dia deverá ser efectuado cuidadosamente após avaliação clínica apropriada de modo a avaliar o risco do doente desenvolver reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos (ver 4.4 e 4.8).

A rosiglitazona pode ser administrada uma ou duas vezes por dia.

A rosiglitazona pode ser administrada com ou sem alimentos.

Idoso (ver secção 4.4 Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca)

Não é necessário qualquer ajuste da dose no idoso.

Doentes com compromisso renal (ver secção 4.4 Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca)

Não é necessário acerto da dose em doentes com insuficiência renal ligeira e moderada. Os dados disponíveis de doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados, pelo que a rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução nestes doentes.

Doentes com compromisso hepático

A rosiglitazona não deve ser usada em doentes com compromisso hepático.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre o uso de rosiglitazona em doentes com menos de 10 anos. Existem dados limitados sobre monoterapia com rosiglitazona em crianças de idade compreendida entre 10 e 17 anos (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados disponíveis não suportam a eficácia na população pediátrica, pelo que o seu uso não é recomendado.

4.3 Contra-indicações

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

- hipersensibilidade conhecida à rosiglitazona ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes NYHA I a IV)
- um Síndrome Coronário Agudo (angina instável, enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST, NSTEMI, e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, STEMI) (ver secção 4.4)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 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. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente caso a rosiglitazona seja utilizada em associação com metformina e insulina. O tratamento com rosiglitazona deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

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

Associação com insulina

Observou-se, em ensaios clínicos, um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a

rosiglitazona foi utilizada em associação com insulina. A insulina e a rosiglitazona estão ambas associadas à retenção de fluidos, a administração concomitante poderá aumentar o risco de edema e o risco de doença cardíaca isquémica. A insulina só deverá ser adicionada à terapêutica estabelecida com rosiglitazona em casos excepcionais e sob estreita vigilância.

Isquemia do miocárdio

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

Síndrome Coronário Agudo (SCA)

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

Monitorização da função hepática

Verificaram-se casos raros de disfunção hepatocelular durante a experiência pós-comercialização (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 rosiglitazona, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com rosiglitazona não deve ser iniciado em doentes com valores basais das enzimas hepáticas aumentados (ALT > 2,5 vezes o limite superior normal) ou com qualquer outra evidência de doença hepática. Se os valores de ALT aumentarem para valores acima de 3 vezes o limite superior normal, durante a terapêutica com rosiglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais breve possível. Se os níveis de ALT se mantiverem acima de 3 vezes o limite superior normal, o tratamento deve ser interrompido. No caso de algum doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, podendo incluir náuseas, 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 rosiglitazona 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 apresentaram edema periférico associado. Desconhece-se se existe uma relação directa entre a rosiglitazona e o edema macular, no entanto os médicos deverão estar informados para a possibilidade de ocorrência de edema macular se os doentes apresentarem 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 com uma redução dose-dependente dos níveis de hemoglobina. Nos doentes com valores basais baixos de hemoglobina antes do início do tratamento, existe um risco acrescido de anemia durante o tratamento com rosiglitazona.

Hipoglicemia

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

Terapêutica oral tripla

A utilização da rosiglitazona na terapêutica oral tripla, em combinação com metformina e uma sulfonilureia, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca, tal como de hipoglicemia (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização do doente, sendo que poderá ser necessário o ajuste da dose de sulfonilureia. A decisão de iniciar a terapêutica oral tripla deverá ter em consideração a alternativa de iniciar a terapêutica com insulina.

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.

Outros

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 adversos 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 e se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento deverá ser interrompido (ver secção 4.6).

A rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

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

Os comprimidos de AVANDIA 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

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, Erva de São João) 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 interações clinicamente relevantes com substratos ou inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante com os agentes antidiabéticos orais metformina, glibenclamida e acarbose não resultou em nenhuma interação farmacocinética relevante com a rosiglitazona. A ingestão moderada de álcool com rosiglitazona não tem nenhum efeito no controlo da glicemia.

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

4.6 Gravidez e aleitamento

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. A rosiglitazona não deve ser utilizada durante a gravidez.

A rosiglitazona foi detectada no leite de animais de experiência. Não se sabe se o aleitamento conduzirá a exposição da criança ao fármaco. A rosiglitazona não deverá portanto ser utilizada em mulheres que se encontrem a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Dados dos ensaios clínicos

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

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

Tabela 1. Frequência das reações adversas identificadas nos ensaios clínicos

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG+MET+SU
Doenças do sangue e do sistema linfático				
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
leucopenia			Frequentes	
trombocitopenia			Frequentes	
granulocitopenia				Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição				
hipercolesterolemia ¹	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		Frequentes	
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		Pouco frequentes	
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso				
tonturas*		Frequentes	Frequentes	
cefaleias*				Frequentes
Cardiopatias				
insuficiência cardíaca ²		Frequentes	Frequentes	Frequentes
isquémia cardíaca ^{3*}	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais				
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
fracturas ósseas ⁴	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
mialgia*				Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
edema	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

RSG – Rosiglitazona em monoterapia; RSG + MET – Rosiglitazona em associação com metformina; RSG + SU - Rosiglitazona em associação com sulfonilureia; RSG + MET + SU - Rosiglitazona em associação com metformina e sulfonilureia

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

¹ A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, 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.

² Foi observado um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi adicionada a regimes de tratamento com uma sulfonilureia (em associação dupla ou tripla), sendo

aparentemente mais elevada com 8 mg de rosiglitazona em comparação com 4 mg de rosiglitazona (dose diária total). 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. Para além disso, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, classes NYHA I-II, um ensaio clínico controlado com placebo com duração de um ano, demonstrou um agravamento ou possível agravamento da insuficiência cardíaca em 6,4% dos doentes tratados com rosiglitazona, comparado com 3,5% em doentes a receber placebo.

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

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

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

Dados do período de pós-comercialização

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

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

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

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

4.9 Sobredosagem

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

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. 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: Medicamentos orais para diminuição da glicemia; tiazolidinedionas; código ATC: A10 BG 02

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

Dados Pré-clínicos

A actividade anti-hiperglicémica da rosiglitazona tem sido demonstrada numa série de modelos animais de diabetes tipo 2. Além disso, em modelos animais de diabetes tipo 2, a rosiglitazona preservou a função das células β , o que é demonstrado pelo aumento do conteúdo 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 γ solúvel humano, exibiu uma potência relativamente elevada num doseamento de tolerância da glucose em ratos obesos. A relevância clínica destas observações ainda não foi completamente esclarecida.

Dados dos ensaios clínicos

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

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

Em ensaios com duração máxima de três anos, rosiglitazona administrada uma ou duas vezes ao dia originou uma melhoria sustentada do controlo da glicemia (GPJ e HbA1c). Em doentes obesos observou-se um efeito de redução da glucose mais pronunciado. Uma vez que os resultados obtidos com rosiglitazona não foram completados, não estão demonstrados os benefícios a longo prazo associados ao melhor controlo da glicemia.

Foi realizado um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia), com duração de 24 semanas, em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c relativamente ao valor basal foi estatisticamente significativa apenas no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Após o tratamento com rosiglitazona, não se verificaram problemas de segurança adicionais nas crianças quando comparado com doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados de eficácia e segurança a longo prazo em 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 (≤ 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 a 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume de distribuição da rosiglitazona é cerca de 14 litros. A ligação da rosiglitazona às proteínas plasmáticas é elevada (aproximadamente 99,8%) e não é influenciada pela

concentração ou pela idade. A ligação às proteínas do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) é muito elevada (> 99,99%).

Metabolismo

A metabolização da rosiglitazona é extensa, não havendo nenhum composto similar a ser excretado na forma inalterada. As principais vias de metabolização são a N-desmetilação e a hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e ácido glucorónico. A contribuição do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) para a actividade antidiabética global da rosiglitazona, no ser humano, não foi completamente esclarecida e não se pode excluir que o metabolito possa contribuir para essa actividade. Contudo, isto não coloca questões de segurança relativamente a populações alvo ou especiais, dado que o compromisso hepático é contra-indicado e que 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 pelo CYP2C9.

Uma vez que não há nenhuma 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 (CI₅₀ 18 µM) e inibição baixa de CYP2C9 (CI₅₀ 50 µM) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que, *in vivo*, a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9.

Eliminação

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

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, o factor idade não demonstrou influenciar significativamente a farmacocinética da rosiglitazona.

Crianças e adolescentes: a análise farmacocinética populacional, incluindo 96 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 10 e 18 anos e com peso entre 35 e 178 kg, sugeriu uma Cl/F média semelhante entre crianças e adultos. A Cl/F individual na população pediátrica esteve contida no mesmo intervalo dos dados individuais da população adulta. A Cl/F na população pediátrica parece ser independente da idade mas aumentada com o peso.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a C_{máx.} e a AUC da fracção livre do fármaco foram 2 a 3 vezes superiores às verificadas em indivíduos normais. A variação entre indivíduos foi maior, com uma diferença, entre os doentes de 7 vezes maior em AUC da fracção livre do fármaco.

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.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Efeitos adversos 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 gordo. Efeitos semelhantes foram observados com outras tiazolidinedionas.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração de 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 em animais (ver secção 4.4).

Num modelo animal de polipose adenomatósica familiar (FAP), o tratamento com rosiglitazona em doses 200 vezes superiores à dose farmacologicamente activa aumentou a multiplicidade tumoral no cólon. A relevância desta observação é desconhecida. No entanto, a rosiglitazona promoveu diferenciação e reversão de alterações mutagénicas em células de 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

Carboximetilamido sódico (tipo A)
hipromelose
celulose microcristalina
lactose mono-hidratada
estearato de magnésio.

Revestimento (Opadry rosa OY-L 24802):

Hipromelose 6cP
Dióxido de titânio E171
Macrogol 3000
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Óxido de ferro vermelho E172.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de blister opaco (PVC/alumínio). 56, 112, 168 ou 180 comprimidos revestidos por

película ou 56 comprimidos revestidos por película, embalagem de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/00/137/002-004, EU/1/00/137/013, EU/1/00/137/016

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

Data da primeira autorização: 11 Julho 2000

Data da última renovação: 11 Julho 2005

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

AVANDIA 4 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona equivalente a 4 mg de rosiglitazona.

Excipiente:

Contém lactose (aproximadamente 105 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película laranja, com marcação “GSK” numa das faces e “4” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A rosiglitazona é indicada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2:

em **monoterapia**

- em doentes (particularmente com excesso de peso) inadequadamente controlados por dieta e exercício para os quais a metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância

em **terapêutica oral dupla** em associação com

- metformina, em doentes (particularmente com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar do tratamento com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- uma sulfonilureia, apenas em doentes com intolerância ou contra-indicação para a metformina com controlo insuficiente da glicemia apesar do tratamento com uma sulfonilureia em monoterapia.

em **terapêutica oral tripla** em associação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes (particularmente com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla (ver secção 4.4)

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com rosiglitazona é normalmente iniciado com 4 mg/dia. Esta dose pode ser aumentada para 8 mg/dia após oito semanas, caso seja necessário um melhor controlo da glicemia. Em doentes tratados com rosiglitazona em associação com uma sulfonilureia, o aumento da dose de rosiglitazona para 8 mg/dia deverá ser efectuado cuidadosamente após avaliação clínica apropriada de modo a avaliar o risco do doente desenvolver reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos (ver 4.4 e 4.8).

A rosiglitazona pode ser administrada uma ou duas vezes por dia.

A rosiglitazona pode ser administrada com ou sem alimentos.

Idoso (ver secção 4.4 Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca)

Não é necessário qualquer ajuste da dose no idoso.

Doentes com compromisso renal (ver secção 4.4 Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca)

Não é necessário acerto da dose em doentes com insuficiência renal ligeira e moderada. Os dados disponíveis de doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados, pelo que a rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução nestes doentes.

Doentes com compromisso hepático

A rosiglitazona não deve ser usada em doentes com compromisso hepático.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre o uso de rosiglitazona em doentes com menos de 10 anos. Existem dados limitados sobre monoterapia com rosiglitazona em crianças de idade compreendida entre 10 e 17 anos (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados disponíveis não suportam a eficácia na população pediátrica, pelo que o seu uso não é recomendado.

4.3 Contra-indicações

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

- hipersensibilidade conhecida à rosiglitazona ou a qualquer um dos excipientes do comprimido
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes NYHA I a IV)
- um Síndrome Coronário Agudo (angina instável, enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST, NSTEMI, e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, STEMI) (ver secção 4.4)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 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. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente caso a rosiglitazona seja utilizada em associação com metformina e insulina. O tratamento com rosiglitazona deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

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

Associação com insulina

Observou-se, em ensaios clínicos, um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a

rosiglitazona foi utilizada em associação com insulina. A insulina e a rosiglitazona estão ambas associadas à retenção de fluidos, a administração concomitante poderá aumentar o risco de edema e o risco de doença cardíaca isquémica. A insulina só deverá ser adicionada à terapêutica estabelecida com rosiglitazona em casos excepcionais e sob estreita vigilância.

Isquemia do miocárdio

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

Síndrome Coronário Agudo (SCA)

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

Monitorização da função hepática

Verificaram-se casos raros de disfunção hepatocelular durante a experiência pós-comercialização (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 rosiglitazona, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com rosiglitazona não deve ser iniciado em doentes com valores basais das enzimas hepáticas aumentados ($ALT > 2,5$ vezes o limite superior normal) ou com qualquer outra evidência de doença hepática. Se os valores de ALT aumentarem para valores acima de 3 vezes o limite superior normal, durante a terapêutica com rosiglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais breve possível. Se os níveis de ALT se mantiverem acima de 3 vezes o limite superior normal, o tratamento deve ser interrompido. No caso de algum doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, podendo incluir náuseas, 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 rosiglitazona 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 apresentaram edema periférico associado. Desconhece-se se existe uma relação directa entre a rosiglitazona e o edema macular, no entanto os médicos deverão estar informados para a possibilidade de ocorrência de edema macular se os doentes apresentarem 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 com uma redução dose-dependente dos níveis de hemoglobina. Nos doentes com valores basais baixos de hemoglobina antes do início do tratamento, existe um risco acrescido de anemia durante o tratamento com rosiglitazona.

Hipoglicemia

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

Terapêutica oral tripla

A utilização da rosiglitazona na terapêutica oral tripla, em combinação com metformina e uma sulfonilureia, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca, tal como de hipoglicemia (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização do doente, sendo que poderá ser necessário o ajuste da dose de sulfonilureia. A decisão de iniciar a terapêutica oral tripla deverá ter em consideração a alternativa de iniciar a terapêutica com insulina.

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.

Outros

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 adversos 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 e se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento deverá ser interrompido (ver secção 4.6).

A rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

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

Os comprimidos de AVANDIA 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

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, Erva de São João) 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 interações clinicamente relevantes com substratos ou inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante com os agentes antidiabéticos orais metformina, glibenclamida e acarbose não resultou em nenhuma interação farmacocinética relevante com a rosiglitazona. A ingestão moderada de álcool com rosiglitazona não tem nenhum efeito no controlo da glicemia.

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

4.6 Gravidez e aleitamento

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 mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. A rosiglitazona não deve ser utilizada durante a gravidez.

A rosiglitazona foi detectada no leite de animais de experiência. Não se sabe se o aleitamento conduzirá a exposição da criança ao fármaco. A rosiglitazona não deverá portanto ser utilizada em mulheres que se encontrem a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Dados dos ensaios clínicos

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

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

Tabela 1. Frequência das reações adversas identificadas nos ensaios clínicos

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG+MET+SU
Doenças do sangue e do sistema linfático				
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
leucopenia			Frequentes	
trombocitopenia			Frequentes	
granulocitopenia				Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição				
hipercolesterolemia ¹	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		Frequentes	
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		Pouco frequentes	
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso				
tonturas*		Frequentes	Frequentes	
cefaleias*				Frequentes
Cardiopatias				
insuficiência cardíaca ²		Frequentes	Frequentes	Frequentes
isquémia cardíaca ^{3*}	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais				
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
fracturas ósseas ⁴	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
mialgia*				Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
edema	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

RSG – Rosiglitazona em monoterapia; RSG + MET – Rosiglitazona em associação com metformina; RSG + SU – Rosiglitazona em associação com sulfonilureia; RSG + MET + SU – Rosiglitazona em associação com metformina e sulfonilureia

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

¹ A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, 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.

² Foi observado um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi adicionada a regimes de tratamento com uma sulfonilureia (em associação dupla ou tripla), sendo

aparentemente mais elevada com 8 mg de rosiglitazona em comparação com 4 mg de rosiglitazona (dose diária total). 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. Para além disso, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, classes NYHA I-II, um ensaio clínico controlado com placebo com duração de um ano, demonstrou um agravamento ou possível agravamento da insuficiência cardíaca em 6,4% dos doentes tratados com rosiglitazona, comparado com 3,5% em doentes a receber placebo.

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

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

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

Dados do período de pós-comercialização

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

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

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

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

4.9 Sobredosagem

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

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. 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: Medicamentos orais para diminuição da glicemia; tiazolidinedionas; código ATC: A10 BG 02

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

Dados Pré-clínicos

A actividade anti-hiperglicemiante da rosiglitazona tem sido demonstrada numa série de modelos animais de diabetes tipo 2. Além disso, em modelos animais de diabetes tipo 2, a rosiglitazona preservou a função das células β , o que é demonstrado pelo aumento do conteúdo 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 γ solúvel humano, exibiu uma potência relativamente elevada num doseamento de tolerância da glucose em ratos obesos. A relevância clínica destas observações ainda não foi completamente esclarecida.

Dados dos ensaios clínicos

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

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

Em ensaios com duração máxima de três anos, rosiglitazona administrada uma ou duas vezes ao dia originou uma melhoria sustentada do controlo da glicemia (GPJ e HbA1c). Em doentes obesos observou-se um efeito de redução da glucose mais pronunciado. Uma vez que os resultados obtidos com rosiglitazona não foram completados, não estão demonstrados os benefícios a longo prazo associados ao melhor controlo da glicemia.

Foi realizado um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia), com duração de 24 semanas, em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c relativamente ao valor basal foi estatisticamente significativa apenas no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Após o tratamento com rosiglitazona, não se verificaram problemas de segurança adicionais nas crianças quando comparado com doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados de eficácia e segurança a longo prazo em 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 (≤ 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 a 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume de distribuição da rosiglitazona é cerca de 14 litros. A ligação da rosiglitazona às proteínas plasmáticas é elevada (aproximadamente 99,8%) e não é influenciada pela

concentração ou pela idade. A ligação às proteínas do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) é muito elevada (> 99,99%).

Metabolismo

A metabolização da rosiglitazona é extensa, não havendo nenhum composto similar a ser excretado na forma inalterada. As principais vias de metabolização são a N-desmetilação e a hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e ácido glucorónico. A contribuição do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) para a actividade antidiabética global da rosiglitazona, no ser humano, não foi completamente esclarecida e não se pode excluir que o metabolito possa contribuir para essa actividade. Contudo, isto não coloca questões de segurança relativamente a populações alvo ou especiais, dado que o compromisso hepático é contra-indicado e que 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 pelo CYP2C9.

Uma vez que não há nenhuma 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 (CI₅₀ 18 µM) e inibição baixa de CYP2C9 (CI₅₀ 50 µM) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que, *in vivo*, a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9.

Eliminação

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

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, o factor idade não demonstrou influenciar significativamente a farmacocinética da rosiglitazona.

Crianças e adolescentes: a análise farmacocinética populacional, incluindo 96 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 10 e 18 anos e com peso entre 35 e 178 kg, sugeriu uma Cl/F média semelhante entre crianças e adultos. A Cl/F individual na população pediátrica esteve contida no mesmo intervalo dos dados individuais da população adulta. A Cl/F na população pediátrica parece ser independente da idade mas aumentada com o peso.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a C_{máx.} e a AUC da fracção livre do fármaco foram 2 a 3 vezes superiores às verificadas em indivíduos normais. A variação entre indivíduos foi maior, com uma diferença, entre os doentes de 7 vezes maior em AUC da fracção livre do fármaco.

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.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Efeitos adversos 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 gordo. Efeitos semelhantes foram observados com outras tiazolidinedionas.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração de 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 em animais (ver secção 4.4).

Num modelo animal de polipose adenomatósica familiar (FAP), o tratamento com rosiglitazona em doses 200 vezes superiores à dose farmacologicamente activa aumentou a multiplicidade tumoral no cólon. A relevância desta observação é desconhecida. No entanto, a rosiglitazona promoveu diferenciação e reversão de alterações mutagénicas em células de 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

Carboximetilamido sódico (tipo A)
hipromelose
celulose microcristalina
lactose mono-hidratada
estearato de magnésio.

Revestimento (Opadry laranja OY-L-23028):

Hipromelose 6cP
Dióxido de titânio E171
Macrogol 3000
Talco purificado
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Óxido de ferro vermelho E172
Óxido de ferro amarelo E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de blister opaco (PVC/alumínio). 7, 28, 56, 84, 90 ou 112 comprimidos revestidos por película ou 56 comprimidos revestidos por película, embalagem de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/00/137/005-009, EU/1/00/137/014, EU/1/00/137/017

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

Data da primeira autorização: 11 Julho 2000

Data da última renovação: 11 Julho 2005

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

AVANDIA 8 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona equivalente a 8 mg de rosiglitazona.

Excipiente:

Contém lactose (aproximadamente 209 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película vermelho acastanhados, com marcação “GSK” numa das faces e “8” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A rosiglitazona é indicada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2:

em **monoterapia**

- em doentes (particularmente com excesso de peso) inadequadamente controlados por dieta e exercício para os quais a metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância

em **terapêutica oral dupla** em associação com

- metformina, em doentes (particularmente com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar do tratamento com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- uma sulfonilureia, apenas em doentes com intolerância ou contra-indicação para a metformina com controlo insuficiente da glicemia apesar do tratamento com uma sulfonilureia em monoterapia.

em **terapêutica oral tripla** em associação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes (particularmente com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla (ver secção 4.4)

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com rosiglitazona é normalmente iniciado com 4 mg/dia. Esta dose pode ser aumentada para 8 mg/dia após oito semanas, caso seja necessário um melhor controlo da glicemia. Em doentes tratados com rosiglitazona em associação com uma sulfonilureia, o aumento da dose de rosiglitazona para 8 mg/dia deverá ser efectuado cuidadosamente após avaliação clínica apropriada de modo a avaliar o risco do doente desenvolver reacções adversas relacionadas com a retenção de fluidos (ver 4.4 e 4.8).

A rosiglitazona pode ser administrada uma ou duas vezes por dia.

A rosiglitazona pode ser administrada com ou sem alimentos.

Idoso (ver secção 4.4 Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca)

Não é necessário qualquer ajuste da dose no idoso.

Doentes com compromisso renal (ver secção 4.4 Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca)

Não é necessário acerto da dose em doentes com insuficiência renal ligeira e moderada. Os dados disponíveis de doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados, pelo que a rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução nestes doentes.

Doentes com compromisso hepático

A rosiglitazona não deve ser usada em doentes com compromisso hepático.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre o uso de rosiglitazona em doentes com menos de 10 anos. Existem dados limitados sobre monoterapia com rosiglitazona em crianças de idade compreendida entre 10 e 17 anos (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados disponíveis não suportam a eficácia na população pediátrica, pelo que o seu uso não é recomendado.

4.3 Contra-indicações

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

- hipersensibilidade conhecida à rosiglitazona ou a qualquer um dos excipientes do comprimido
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes NYHA I a IV)
- um Síndrome Coronário Agudo (angina instável, enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST, NSTEMI, e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, STEMI) (ver secção 4.4)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética ou pré-coma diabético.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 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. Recomenda-se o aumento da monitorização do doente caso a rosiglitazona seja utilizada em associação com metformina e insulina. O tratamento com rosiglitazona deve ser interrompido se se verificar qualquer deterioração da função cardíaca.

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

Associação com insulina

Observou-se, em ensaios clínicos, um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a

rosiglitazona foi utilizada em associação com insulina. A insulina e a rosiglitazona estão ambas associadas à retenção de fluidos, a administração concomitante poderá aumentar o risco de edema e o risco de doença cardíaca isquémica. A insulina só deverá ser adicionada à terapêutica estabelecida com rosiglitazona em casos excepcionais e sob estreita vigilância.

Isquemia do miocárdio

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

Síndrome Coronário Agudo (SCA)

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

Monitorização da função hepática

Verificaram-se casos raros de disfunção hepatocelular durante a experiência pós-comercialização (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 rosiglitazona, em todos os doentes e periodicamente a partir daí com base na avaliação clínica. O tratamento com rosiglitazona não deve ser iniciado em doentes com valores basais das enzimas hepáticas aumentados (ALT > 2,5 vezes o limite superior normal) ou com qualquer outra evidência de doença hepática. Se os valores de ALT aumentarem para valores acima de 3 vezes o limite superior normal, durante a terapêutica com rosiglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais breve possível. Se os níveis de ALT se mantiverem acima de 3 vezes o limite superior normal, o tratamento deve ser interrompido. No caso de algum doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, podendo incluir náuseas, 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 rosiglitazona 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 apresentaram edema periférico associado. Desconhece-se se existe uma relação directa entre a rosiglitazona e o edema macular, no entanto os médicos deverão estar informados para a possibilidade de ocorrência de edema macular se os doentes apresentarem 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 com uma redução dose-dependente dos níveis de hemoglobina. Nos doentes com valores basais baixos de hemoglobina antes do início do tratamento, existe um risco acrescido de anemia durante o tratamento com rosiglitazona.

Hipoglicemia

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

Terapêutica oral tripla

A utilização da rosiglitazona na terapêutica oral tripla, em combinação com metformina e uma sulfonilureia, poderá estar associada a um aumento do risco de retenção de fluidos e insuficiência cardíaca, tal como de hipoglicemia (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização do doente, sendo que poderá ser necessário o ajuste da dose de sulfonilureia. A decisão de iniciar a terapêutica oral tripla deverá ter em consideração a alternativa de iniciar a terapêutica com insulina.

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.

Outros

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 adversos 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 e se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer gravidez, o tratamento deverá ser interrompido (ver secção 4.6).

A rosiglitazona deverá ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

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

Os comprimidos de AVANDIA 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

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, Erva de São João) 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 interações clinicamente relevantes com substratos ou inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante com os agentes antidiabéticos orais metformina, glibenclamida e acarbose não resultou em nenhuma interação farmacocinética relevante com a rosiglitazona. A ingestão moderada de álcool com rosiglitazona não tem nenhum efeito no controlo da glicemia.

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

4.6 Gravidez e aleitamento

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. A rosiglitazona não deve ser utilizada durante a gravidez.

A rosiglitazona foi detectada no leite de animais de experiência. Não se sabe se o aleitamento conduzirá a exposição da criança ao fármaco. A rosiglitazona não deverá portanto ser utilizada em mulheres que se encontrem a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Dados dos ensaios clínicos

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

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

Tabela 1. Frequência das reações adversas identificadas nos ensaios clínicos

Reacção adversa	Frequência das reacções adversas por regime terapêutico			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG+MET+SU
Doenças do sangue e do sistema linfático				
anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
leucopenia			Frequentes	
trombocitopenia			Frequentes	
granulocitopenia				Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição				
hipercolesterolemia ¹	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
hipertrigliceridemia	Frequentes		Frequentes	
hiperlipemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
aumento do apetite	Frequentes		Pouco frequentes	
hipoglicemia		Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso				
tonturas*		Frequentes	Frequentes	
cefaleias*				Frequentes
Cardiopatias				
insuficiência cardíaca ²		Frequentes	Frequentes	Frequentes
isquémia cardíaca ^{3*}	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais				
obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
fracturas ósseas ⁴	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
mialgia*				Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
edema	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

RSG – Rosiglitazona em monoterapia; RSG + MET – Rosiglitazona em associação com metformina; RSG + SU - Rosiglitazona em associação com sulfonilureia; RSG + MET + SU - Rosiglitazona em associação com metformina e sulfonilureia

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

¹ A hipercolesterolemia foi notificada em até 5,3% dos doentes tratados com rosiglitazona (monoterapia, 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.

² Foi observado um aumento da incidência de insuficiência cardíaca quando a rosiglitazona foi adicionada a regimes de tratamento com uma sulfonilureia (em associação dupla ou tripla), sendo

aparentemente mais elevada com 8 mg de rosiglitazona em comparação com 4 mg de rosiglitazona (dose diária total). 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. Para além disso, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, classes NYHA I-II, um ensaio clínico controlado com placebo com duração de um ano, demonstrou um agravamento ou possível agravamento da insuficiência cardíaca em 6,4% dos doentes tratados com rosiglitazona, comparado com 3,5% em doentes a receber placebo.

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

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

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

Dados do período de pós-comercialização

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

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

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

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

4.9 Sobredosagem

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

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado o tratamento de suporte adequado, de acordo com o estado clínico do doente. 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: Medicamentos orais para diminuição da glicemia; tiazolidinedionas; código ATC: A10 BG 02

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

Dados Pré-clínicos

A actividade anti-hiperglicémica da rosiglitazona tem sido demonstrada numa série de modelos animais de diabetes tipo 2. Além disso, em modelos animais de diabetes tipo 2, a rosiglitazona preservou a função das células β , o que é demonstrado pelo aumento do conteúdo 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 γ solúvel humano, exibiu uma potência relativamente elevada num doseamento de tolerância da glucose em ratos obesos. A relevância clínica destas observações ainda não foi completamente esclarecida.

Dados dos ensaios clínicos

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

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

Em ensaios com duração máxima de três anos, rosiglitazona administrada uma ou duas vezes ao dia originou uma melhoria sustentada do controlo da glicemia (GPJ e HbA1c). Em doentes obesos observou-se um efeito de redução da glucose mais pronunciado. Uma vez que os resultados obtidos com rosiglitazona não foram completados, não estão demonstrados os benefícios a longo prazo associados ao melhor controlo da glicemia.

Foi realizado um ensaio clínico controlado (rosiglitazona até 8 mg por dia ou metformina até 2000 mg por dia), com duração de 24 semanas, em 197 crianças (10-17 anos de idade) com diabetes tipo 2. A melhoria da HbA1c relativamente ao valor basal foi estatisticamente significativa apenas no grupo tratado com metformina. A rosiglitazona falhou na demonstração de não-inferioridade relativamente à metformina. Após o tratamento com rosiglitazona, não se verificaram problemas de segurança adicionais nas crianças quando comparado com doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Não estão disponíveis dados de eficácia e segurança a longo prazo em 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 (≤ 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 a 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume de distribuição da rosiglitazona é cerca de 14 litros. A ligação da rosiglitazona às proteínas plasmáticas é elevada (aproximadamente 99,8%) e não é influenciada pela

concentração ou pela idade. A ligação às proteínas do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) é muito elevada (> 99,99%).

Metabolismo

A metabolização da rosiglitazona é extensa, não havendo nenhum composto similar a ser excretado na forma inalterada. As principais vias de metabolização são a N-desmetilação e a hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e ácido glucorónico. A contribuição do principal metabolito (para-hidroxi-sulfato) para a actividade antidiabética global da rosiglitazona, no Ser humano, não foi completamente esclarecida e não se pode excluir que o metabolito possa contribuir para essa actividade. Contudo, isto não coloca questões de segurança relativamente a populações alvo ou especiais, dado que o compromisso hepático é contra-indicado e que 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 pelo CYP2C9.

Uma vez que não há nenhuma 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 (CI₅₀ 18 µM) e inibição baixa de CYP2C9 (CI₅₀ 50 µM) *in vitro* (ver secção 4.5). Um estudo *in vivo* de interacção com a varfarina indicou que, *in vivo*, a rosiglitazona não interage com substratos de CYP2C9.

Eliminação

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

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, o factor idade não demonstrou influenciar significativamente a farmacocinética da rosiglitazona.

Crianças e adolescentes: a análise farmacocinética populacional, incluindo 96 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 10 e 18 anos e com peso entre 35 e 178 kg, sugeriu uma Cl/F média semelhante entre crianças e adultos. A Cl/F individual na população pediátrica esteve contida no mesmo intervalo dos dados individuais da população adulta. A Cl/F na população pediátrica parece ser independente da idade mas aumentada com o peso.

Compromisso Hepático: Em doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a C_{máx.} e a AUC da fracção livre do fármaco foram 2 a 3 vezes superiores às verificadas em indivíduos normais. A variação entre indivíduos foi maior, com uma diferença, entre os doentes de 7 vezes maior em AUC da fracção livre do fármaco.

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.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Efeitos adversos 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 gordo. Efeitos semelhantes foram observados com outras tiazolidinedionas.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a administração de 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 em animais (ver secção 4.4).

Num modelo animal de polipose adenomatósica familiar (FAP), o tratamento com rosiglitazona em doses 200 vezes superiores à dose farmacologicamente activa aumentou a multiplicidade tumoral no cólon. A relevância desta observação é desconhecida. No entanto, a rosiglitazona promoveu diferenciação e reversão de alterações mutagénicas em células de 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

Carboximetilamido sódico (tipo A)
hipromelose
celulose microcristalina
lactose mono-hidratada
estearato de magnésio.

Revestimento (Opadry rosa OY-L 24803):

Hipromelose 6cP
Dióxido de titânio E171
Macrogol 3000
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Óxido de ferro vermelho E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de blister opaco (PVC/alumínio). 7, 28, 84, 90 ou 112 comprimidos revestidos por

película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

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

Data da primeira autorização: 11 Julho 2000

Data da última renovação: 11 Julho 2005

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**

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 Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
França

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

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

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

RPSs

Na sequência da renovação da Autorização de Introdução no Mercado, o titular da Autorização de Introdução no Mercado irá submeter RPSs anuais, salvo decisão contrária por parte do CHMP.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

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

AVANDIA 2 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona

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

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona equivalente a 2 mg de rosiglitazona

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, ver folheto para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película, embalagem de dose unitária

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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/1/00/137/002 56 comprimidos
EU/1/00/137/003 112 comprimidos
EU/1/00/137/013 168 comprimidos
EU/1/00/137/016 180 comprimidos
EU/1/00/137/004 56 comprimidos, embalagem de dose unitária

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

avandia 2 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDIA 2 mg comprimidos
rosiglitazona

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**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDIA 4 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona

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

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona equivalente a 4 mg de rosiglitazona

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, ver folheto para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película, embalagem de dose unitária

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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/1/00/137/005 7 comprimidos
EU/1/00/137/006 28 comprimidos
EU/1/00/137/007 56 comprimidos
EU/1/00/137/014 84 comprimidos
EU/1/00/137/017 90 comprimidos
EU/1/00/137/008 112 comprimidos
EU/1/00/137/009 56 comprimidos, embalagem de dose unitária

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

avandia 4 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDIA 4 mg comprimidos
rosiglitazona

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**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVANDIA 8 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona

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

Cada comprimido contém maleato de rosiglitazona equivalente a 8 mg de rosiglitazona

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, ver folheto para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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/1/00/137/010 7 comprimidos
EU/1/00/137/011 28 comprimidos
EU/1/00/137/015 84 comprimidos
EU/1/00/137/018 90 comprimidos
EU/1/00/137/012 112 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

avandia 8 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVANDIA 8 mg comprimidos
rosiglitazona

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

AVANDIA 2 mg comprimidos revestidos por película
AVANDIA 4 mg comprimidos revestidos por película
AVANDIA 8 mg comprimidos revestidos por película
rosiglitazona

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

1. O QUE É AVANDIA E PARA QUE É UTILIZADO

Avandia é utilizado para tratar a 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. Avandia ajuda a reduzir o seu açúcar no sangue para um nível normal, ajudando o seu organismo a utilizar melhor a insulina que produz.

Avandia pode ser usado sozinho ou em associação a outros medicamentos para tratar a diabetes (como metformina ou uma sulfonilureia).

2. ANTES DE TOMAR AVANDIA

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 Avandia.

Não tome Avandia:

- **se tem alergia (hipersensibilidade)** à rosiglitazona ou a qualquer outro componente de Avandia (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 doença no fígado**
- **se teve cetoacidose diabética** (uma complicação da diabetes que causa perda de peso rápida, náuseas ou vómitos)

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

Tome especial cuidado com Avandia

Avandia não é recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos, sendo que a eficácia em

crianças não foi demonstrada.

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 Avandia poderá não ser adequado para si.

Condições a observar

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

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:

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

➔ **Informe um médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum destes medicamentos.** O seu açúcar no sangue será verificado e a sua dose de Avandia poderá necessitar de ser alterada.

Gravidez e aleitamento

- **Avandia não é recomendado durante a gravidez.** Se estiver grávida ou puder estar grávida, informe o seu médico.
- **Não amamente** enquanto estiver a tomar Avandia. 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.

Avandia contém lactose

Os comprimidos de Avandia 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 AVANDIA

Tome Avandia 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 4 mg por dia. Esta dose pode ser tomada com um comprimido de 4 mg uma vez por dia ou com um comprimido de 2 mg tomado duas vezes por dia.

Após cerca de 8 semanas o seu médico poderá necessitar de aumentar a sua dose. A dose máxima é de 8 mg de Avandia por dia.

Como tomar

Engula os comprimidos com um pouco de água. Pode tomar Avandia com ou sem alimentos.

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

Se tomar mais Avandia do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Avandia

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 Avandia

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

Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca: Avandia 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 Avandia 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 Avandia, 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 Avandia 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 Avandia durante mais de um ano. As mais comuns são fracturas nos pés, mãos e braços.

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
- prisão de ventre
- inchaço (*edema*) devido a retenção de água

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
- aumento de peso rápido e excessivo causado por retenção de fluidos

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 AVANDIA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Avandia 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 Avandia

A substância activa é rosiglitazona. Os comprimidos de Avandia são fornecidos em diferentes dosagens. Cada comprimido contém: 2 mg, 4 mg ou 8 mg de rosiglitazona.

Os outros componentes são: carboximetilamido sódico (tipo A), hipromelose, hipromelose 6cP, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, dióxido de titânio (E171), macrogol 3000, triacetina e óxido de ferro vermelho (E172). O comprimido de 4 mg contém também talco purificado e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspecto de Avandia e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de **Avandia 2 mg** são rosa com marcação “GSK” numa das faces e “2” na outra face. Os comprimidos apresentam-se em blister, em embalagens contendo 56, 112, 168 ou 180 comprimidos revestidos por película ou 56 comprimidos revestidos por película em embalagem de dose unitária.

Os comprimidos de **Avandia 4 mg** são laranja com marcação “GSK” numa das faces e “4” na outra face. Os comprimidos apresentam-se em blister, em embalagens contendo 7, 28, 56, 84, 90 ou 112 comprimidos revestidos por película ou 56 comprimidos revestidos por película em embalagem de dose unitária.

Os comprimidos de **Avandia 8 mg** são vermelho acastanhados com marcação “GSK” numa das faces e “8” na outra face. Os comprimidos apresentam-se em blister, em embalagens contendo 7, 28, 84, 90 ou 112 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 Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, França.

ou

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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