

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje rosiglitazóniummaleinát zodpovedajúci 4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

Pomocná látka

- obsahuje laktózu (približne 104 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružová, zaoblená tableta trojuholníkového tvaru označená "gsk" na jednej a "4/4" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AVAGLIM je určený na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri používaní optimálnych dávok monoterapie sulfonylmočoviny u ktorých je metformín nevhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba AVAGLIMom má byť individualizovaná pre každého pacienta. Pred začatím liečby AVAGLIMom sa má vykonať náležité klinické hodnotenie posudzujúce pacientovo riziko vzniku hypoglykémie (pozri časť 4.4).

AVAGLIM sa má užívať jedenkrát denne krátko pred jedlom alebo počas jedla (zvyčajne pred alebo počas prvého hlavného jedla dňa). Ak bude dávka vynechaná, nasledujúca dávka sa nesmie zvýšiť.

Pre pacientov s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri monoterapii glimepiridom (zvyčajne 4 mg). Skôr ako pacient prejde na AVAGLIM, má sa zvážiť súbežné podávanie. Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie glimepiridom na AVAGLIM. Počiatočná dávka je 4 mg/deň rosiglitazónu plus 4 mg/deň glimepiridu (podávaná vo forme jednej tablety AVAGLIMu 4 mg/4 mg).

Pacienti, ktorí nie sú schopní dosiahnuť kompenzáciu diabetu pri používaní najmenej polovice maximálnej dávky monoterapie inými derivátmi sulfonylmočoviny (okrem chlórpropamidu, pozri časť 4.4). Rosiglitazón 4 mg sa má podávať súbežne s dávkou sulfonylmočoviny, ktorá je už užívaná. Len čo bude kompenzácia diabetu stabilná pri týchto dávkach, môže sa nasadiť AVAGLIM v počiatočnej dávke 4 mg rosiglitazónu/4 mg glimepiridu jedenkrát denne.

AVAGLIM sa môže použiť ako náhrada sulfonylmočoviny a rosiglitazónu podávaných súbežne v zavedenej dvojitej perorálnej terapii za predpokladu, že pacient dosiahol najmenej polovicu maximálnej dávky sulfonylmočoviny.

Dávka zložky rosiglitazónu sa v prípade potreby môže zvýšiť po 8 týždňoch. Maximálna odporúčaná denná dávka je 8 mg rosiglitazónu/4 mg glimepiridu (podávaná vo forme jednej tablety AVAGLIMu).

8 mg/4 mg, jedenkrát denne). Zvýšenie zložky rosiglitazónu na 8 mg/deň sa má uskutočniť opatrne po náležitom klinickom hodnotení posudzujúcom pacientovo riziko vzniku nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín (pozri 4.4 a 4.8).

Ak sa vyskytnú príznaky hypoglykémie, pacient sa má vrátiť na súbežnú liečbu a dávka glimepiridu sa má náležite upraviť.

Starší pacienti

Vzhľadom k možnej zníženej funkcii obličiek musí byť začatie a udržiavanie liečby AVAGLIMom u starších pacientov pod prísny lekárskym dohľadom kvôli zvýšenej náchylnosti na hypoglykémiu (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Mierna alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min):

- Pacienti, ktorí na AVAGLIM prechádzajú z liečby derivátmi sulfonfylmočoviny inými ako je glimepirid, môžu byť vystavení zvýšenému riziku hypoglykémie (pozri časť 4.4). Odporúča sa náležité sledovanie.

AVAGLIM je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min, pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

AVAGLIM je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a mladiství

AVAGLIM sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

Použitie AVAGLIMu je kontraindikované u pacientov:

- s precitlivosťou na rosiglitazón, glimepirid, iné deriváty sulfonfylmočoviny alebo sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (NYHA štádium I až IV)
- s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, NSTEMI (infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu) a STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu)) (pozri časť 4.4.)
- s poruchou funkcie pečene
- s ťažkou poruchou funkcie obličiek, t.j. klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (vrátane renálnej dialýzy).
- s inzulín dependentným diabetes
- s diabetickou ketoacidózou alebo diabetickou kómou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

AVAGLIM nie je určený na použitie v kombinácii s metformínom a preto sa nesmie používať v trojitej perorálnej terapii diabetes.

Nasledujúce údaje sa týkajú AVAGLIMu alebo jeho dvoch jednotlivých liečiv (rosiglitazónu a glimepiridu).

Hypoglykémia

Pacienti užívajúci AVAGLIM môžu byť vystavení riziku hypoglykémie súvisiacej s dávkou (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby pacienti nastavení na súbežnú liečbu rosiglitazónom a chlórpropamidom neprechádzali na AVAGLIM, keďže chlórpropamid má dlhý polčas, ktorý môže zvýšiť riziko hypoglykémie. Ak sú prítomné rizikové faktory pre hypoglykémiu (zahŕňajúce renálnu insuficienciu, nízku telesnú hmotnosť, podvýživu, súbežné podávanie s niektorými inými liekmi (pozri časť 4.5)

alebo ak sa zmení životný štýl pacienta), môže byť potrebné vrátiť sa na súbežnú liečbu a titrovať dávku glimepiridu smerom nadol. V stresových situáciách (napr. úraz, operácia, infekcie) sa má zvážiť prechod na inzulín.

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Tiazolidíndióny môžu spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže následne viesť k manifestácii znakov alebo príznakov kongestívneho srdcového zlyhania, alebo k ich urýchleniu. Rosiglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín závislú od dávky. Možný podiel retencie tekutín na zvýšení telesnej hmotnosti sa má posudzovať individuálne, pretože rýchle a neprimerané zvýšenie telesnej hmotnosti bolo hlásené veľmi zriedkavo ako znak retencie tekutín. Všetci pacienti, najmä pacienti súbežne liečení inzulínom, pacienti vystavení riziku srdcového zlyhania a pacienti so zníženou srdcovou rezervou, sa majú sledovať s ohľadom na možné znaky a symptómy nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti a srdcového zlyhania. Liečba rosiglitazónom sa musí prerušiť pri akejkolvek progresii srdcového zlyhania.

Srdcové zlyhanie bolo tiež častejšie hlásené u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania; edém a srdcové zlyhanie boli tiež častejšie hlásené u starších pacientov a u pacientov s miernym až stredne ťažkým zlyhaním obličiek. Opatrnosť je potrebná u pacientov starších ako 75 rokov kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov. Pretože NSAID i rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému.

Kombinácia s inzulínom

V klinických skúškach sa pozorovala zvýšená incidencia srdcového zlyhania pri používaní rosiglitazónu v kombinácii s inzulínom. Inzulín aj rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému a mohlo by zvýšiť riziko ischemickej choroby srdca. Inzulín sa má pridať k zavedenej liečbe rosiglitazónom iba vo výnimočných prípadoch a pod prísny dozorom.

Ischémia myokardu

Retrospektívna analýza súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií ukázala, že liečba rosiglitazónom môže byť spojená so zvýšeným rizikom ischémie myokardu. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie však nie je možné vyvodiť jednoznačný záver (pozri časť 4.8). U pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo ochorením periférnych artérií sú k dispozícii obmedzené údaje z klinických skúšok. S ohľadom na bezpečnosť sa preto neodporúča použiť rosiglitazón u týchto pacientov, najmä u tých s príznakmi ischémie myokardu.

Akútny koronárny syndróm (AKS)

Pacienti s AKS neboli sledovaní v kontrolovaných klinických skúškach s rosiglitazónom. Vzhľadom k tomu, že u týchto pacientov môže dôjsť k srdcovému zlyhaniu, liečba rosiglitazónom sa nemá začať u pacientov s akútnou koronárnou príhodou a počas akútnej fázy sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Sledovanie pečeňových funkcií

V postmarketingových skúsenostiach s rosiglitazónom sa vyskytli len ojedinelé správy o poruche hepatocelulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Existujú obmedzené skúsenosti s rosiglitazónom u pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy). Pečeňové enzýmy sa preto majú vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby AVAGLIMom a ďalej v pravidelných intervaloch na základe klinického úsudku. Liečba AVAGLIMom sa nesmie začať u pacientov so zvýšenými bazálnymi hladinami pečeňových enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy), alebo u pacientov s akýmkoľvek iným nálezom, ktorý svedčí o pečeňovom ochorení. Ak sú počas liečby rosiglitazónom hladiny ALT vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa musia čo najskôr opätovne vyhodnotiť. Ak sú hladiny ALT stále vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, liečba sa musí prerušiť. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú príznaky, ktoré by mohli svedčiť o hepatálnej dysfunkcii, ako sú nauzea, davenie, bolesť brucha, únava, anorexia a/alebo tmavý moč, ak pre to neexistuje iné známe vysvetlenie. Rozhodnutie o tom, či má pacient pokračovať v liečbe AVAGLIMom sa má zakladať na klinickom úsudku berúcim do úvahy výsledky laboratórnych vyšetrení. V prípade výskytu žltacky sa musí liečba prerušiť.

Ochorenia oka

Pri používaní tiazolidindiónov, vrátane rosiglitazónu, boli hlásené postmarketingové správy o novo vzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme so zníženou zrakovou ostrosťou. Mnohí z týchto pacientov hlásili sprievodný periférny edém. Nie je známe, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi rosiglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári si majú dávať pozor na možnosť makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy v zrakovej ostrosti a majú ich poslať na príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) môže byť vystavení zvýšenému riziku hypoglykémie (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4). Odporúča sa náležité sledovanie.

Premenopauzálne ženy s anovulačnými cyklami

Počas klinických skúšok dostávali rosiglitazón premenopauzálne ženy. Napriek tomu, že v predklinických štúdiách (pozri časť 5.3) sa pozorovala hormonálna dysbalancia, žiadny významný nepriaznivý vplyv na menštruáciu sa nezistil. U žien, ktoré majú vplyvom inzulínovej rezistencie anovulačné cykly, môže liečba rosiglitazónom viesť k vyvolaniu ovulácie v dôsledku zlepšenej citlivosti na inzulín. Pacientky musia byť oboznámené o riziku otehotnenia (pozri časť 4.6).

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s rosiglitazónom sa preukázalo zvýšenie hmotnosti súvisiace s dávkou, ktoré bolo väčšie, keď sa používal v kombinácii s inzulínom. Preto sa má pozorne sledovať telesná hmotnosť, vzhľadom k tomu, že jej zvýšenie môže byť spôsobené retenciou tekutín, ktorá môže byť spojená so srdcovým zlyhaním.

Sledovanie hematologických parametrov

Liečba rosiglitazónom je spojená so znížením hladín hemoglobínu súvisiacim s dávkou. U pacientov, ktorých hodnoty hemoglobínu boli už pred začiatkom terapie nízke, je počas liečby AVAGLIMom zvýšené riziko vzniku anémie.

Počas liečby AVAGLIMom je potrebné pravidelné sledovanie hematologických parametrov (hlavne leukocytov a trombocytov).

Liečba derivátmi sulfonylmočoviny môže u pacientov s deficitom G6PD viesť k hemolytickej anémii. Vzhľadom k tomu, že glimepirid patrí do chemickej skupiny derivátov sulfonylmočoviny, je potrebná opatrnosť u pacientov s deficitom G6PD a má sa zvážiť alternatívna liečba látkami, ktoré nie sú derivátmi sulfonylmočoviny.

Poruchy kostí

Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón (pozri časť 4.8). Väčšina týchto zlomenín postihla horné končatiny a distálne časti dolných končatín. U žien sa táto zvýšená incidencia zaznamenala po prvom roku liečby a pretrvávala počas dlhodobej liečby. Riziko vzniku zlomeniny sa má brať do úvahy pri starostlivosti o pacientov, obzvlášť žien, liečených rosiglitazónom.

Podávanie s inými liekmi

Rosiglitazón sa má používať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozilu) alebo induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu). Glimepirid sa má používať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov CYP2C9 (napr. flukonazolu) alebo induktorov CYP2C9 (pozri časť 4.5). Kompenzácia diabetu sa musí pozorne sledovať. Má sa zvážiť úprava dávky AVAGLIMu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu.

Intolerancia laktózy

Tablety AVAGLIMu obsahujú laktózu a preto sa nesmú podávať pacientom, ktorí majú zriedkavé dedičné problémy s galaktózovou intoleranciou, nedostatočnosťou Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s AVAGLIMom. Súbežné použitie liečiv však u pacientov v klinických štúdiách a v rozšírenom klinickom používaní nemalo za následok žiadne neočakávané interakcie. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (rosiglitazón a glimepirid).

Rosiglitazón

Štúdie *in vitro* preukázali, že rosiglitazón sa metabolizuje prevažne pomocou CYP2C8 a len minoritnou metabolickou cestou pomocou CYP2C9.

Klinicky významné interakcie so substrátmi alebo inhibítormi CYP2C9 nie sú predpokladané.

Súbežné podávanie rosiglitazónu s gemfibrozilom (inhibítorom CYP2C8) viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Vzhľadom k tomu, že existuje potenciál pre zvýšenie rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné zníženie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie rosiglitazónu s rifampicínom (induktorom CYP2C8) viedlo k 66% zníženiu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Nie je možné vylúčiť, že aj ďalšie induktory (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu ovplyvniť expozíciu rosiglitazónu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súbežné podanie rosiglitazónu s perorálnymi antidiabetikami, metformínom, glimepiridom, glibenklamidom a akarbózou, nevedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Pri súbežnom podávaní rosiglitazónu s digoxínom, so substrátom CYP2C9 warfarínom, substrátmi CYP3A4 nifedipínom, etinylestradiolom alebo noretindronom sa nespozorovali žiadne klinicky významné interakcie.

Glimepirid

Ak sa glimepirid užíva súbežne s niektorými inými liekmi, môže dôjsť k nežiaducemu zvýšeniu alebo zníženiu hypoglykemického účinku glimepiridu. Preto sa iné lieky majú užívať len s vedomím (alebo na základe predpisu) lekára.

Glimepirid sa metabolizuje cytochrómom P450 2C9 (CYP2C9). Je známe, že na jeho metabolizmus vplýva súbežné podanie induktorov CYP2C9 (napr. rifampicínu) alebo inhibítorov CYP2C9 (napr. flukonazolu).

Výsledky interakčnej štúdie *in vivo* publikované v literatúre ukazujú, že AUC glimepiridu je približne dvojnásobne zvýšená vplyvom flukonazolu, jedného z najsilnejších inhibítorov CYP2C9.

Na základe skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonylmočoviny sa musia vziať do úvahy nasledovné interakcie.

Posilnenie vplyvu na znižovanie glykémie, a preto v niektorých prípadoch môže dôjsť k hypoglykémii, keď sa užíva niektorý z nasledujúcich liekov, napríklad:

fenylbutazón, azapropazón a oxyfenbutazón,
inzulín a perorálne antidiabetiká,
metformín,
salicyláty a kyselina p-amino-salicylová,
anabolické steroidy a mužské pohlavné hormóny,
chloramfenikol
kumarínové antikoagulanty

sulfínpyrazón,
niektoré dlhodobo pôsobiace
sulfónamidy,
tetracyklíny,
inhibítory MAO,
chinolónové antibiotiká,
probenecid,

fenfluramín,
fibráty,
ACE inhibítory,
fluoxetín,
alopurinol,
sympatolytiká,
cyklo-, tro- a ifosfamidy,

mikonazol,
pentoxifylín (vysoké parenterálne dávky),
tritokvalín,
flukonazol.

Oslabenie vplyvu na znižovanie glykémie, a preto môže dôjsť k zvýšeniu hladín glukózy, keď sa užíva niektorý z nasledujúcich liekov, napríklad:

estrogény a progestagény,
saluretiká, tiazidové diuretiká,
látky stimulujúce štítnu žľazu, glukokortikoidy,
fenotiazínové deriváty, chlórpromazín,
adrenalin a sympatikomimetiká,
kyselina nikotínová (vo vysokých dávkach) a deriváty kyseliny nikotínovej,
laxatíva (pri dlhodobom používaní),
fenytoín, diazoxid,
glukagón, barbituráty a rifampicín,
acetozolamid.

Antagonisti H₂ receptorov, betablokátory, klonidín a rezerpín môžu byť posilniť, alebo oslabiť účinok znižujúci hladinu glukózy v krvi.

Pod vplyvom sympatolytík ako sú betablokátory, klonidín, guanetidín a rezerpín sa môžu znížiť alebo chýbať prejavy adrenergnej protiregulácie na hypoglykémiu.

Príjem alkoholu môže nepredvídateľným spôsobom posilniť alebo oslabiť hypoglykemický účinok glimepiridu.

Glimepirid môže byť posilniť, alebo oslabiť účinok kumarínových derivátov.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku AVAGLIMu.

Bolo hlásené, že rosiglitazón prechádza ľudskou placentou a je detegovateľný v tkanivách plodu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití niektorého liečiva (rosiglitazónu a glimepiridu) u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

AVAGLIM sa preto nesmie používať počas gravidity a odporúča sa použitie inzulínu. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo ak k otehotneniu dôjde, liečba AVAGLIMom sa musí prerušiť.

Rosiglitazón aj glimepirid sa zistili v mlieku pokusných zvierat. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa lieku. AVAGLIM sa preto nesmie používať počas laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu sa má pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti (napr. vedenie vozidla), myslieť na potenciál pre hypoglykémiu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené pre každú z komponentových súčastí AVAGLIMu. Nežiaduca reakcia je uvedená len pre fixnú kombinovanú dávku, ak nebola pozorovaná u jednej z komponentových súčastí AVAGLIMu alebo ak sa vyskytla s vyššou frekvenciou ako je frekvencia uvedená pre komponentovú súčasť.

AVAGLIM

Údaje z dvojito zaslepených štúdií potvrdzujú, že bezpečnostný profil súbežne podávaného rosiglitazónu a glimepiridu je podobný kombinovanému profilu nežiaducich reakcií pre obe liečivá. Obmedzené údaje o AVAGLIME sa taktiež zhodujú s týmto kombinovaným profilom nežiaducich reakcií.

Rosiglitazón

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta. Kategórie frekvencie nežiaducich reakcií priradené na základe skúseností z klinických štúdií nemusia zobrazovať frekvenciu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas bežnej klinickej praxe. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$, $< 1/10$; a menej časté $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované v prehľade klinických štúdií zahŕňajúcich viac ako 5 000 pacientov liečených rosiglitazónom. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke podľa znižujúcej sa frekvencie pre liečebný režim monoterapie rosiglitazónom. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa liečebného režimu	
	Monoterapia rosiglitazónom	Rosiglitazón so sulfonfylmočovinou
Poruchy krvi a lymfatického systému		
anémia	Časté	Časté
leukopénia		Časté
trombocytopénia		Časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
hypercholesterolémia ¹	Časté	Časté
hypertriglyceridémia	Časté	Časté
hyperlipidémia	Časté	Časté
zvýšenie telesnej hmotnosti	Časté	Časté
zvýšená chuť do jedla	Časté	Menej časté
hypoglykémia		Veľmi časté
Poruchy nervového systému		
závrat*		Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
srdcové zlyhanie ²		Časté
srdcová ischémia ^{3*}	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
zápcha	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
edém	Časté	Veľmi časté

*Kategória frekvencie pre požadovú incidenciu týchto nežiaducich účinkov, ako je prevzatá z údajov zo skupiny s placebom z klinických štúdií, je „časté“.

¹ Hypercholesterolémia bola hlásená až u 5,3% pacientov liečených rosiglitazónom (monoterapiou alebo dvojitou perorálnou terapiou). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu boli spojené so zvýšením hodnôt LDLc a HDLc, zatiaľ čo pomer celkový cholesterol:HDLc sa v dlhodobých štúdiách nemenil, alebo sa zlepšoval. Zvýšenie cholesterolu bolo väčšinou mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovalo prerušenie liečby.

² Zvýšená incidencia srdcového zlyhania sa pozorovala, keď sa rosiglitazón pridal k liečebným režimom so sulfonfylmočovinou (buď vo forme dvojitej, alebo trojitej terapie) a zdala sa byť vyššia u 8 mg rosiglitazónu oproti 4 mg rosiglitazónu (celková denná dávka). Incidencia srdcového zlyhania pri kombinácii s inzulínom (rosiglitazón sa pridal k zavedenej liečbe inzulínom) bola 2,4%, oproti samotnému inzulínu, 1,1%. Okrem toho sa u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca triedy I-II podľa NYHA v placebom kontrolovanej, jednoročnej štúdií dokázalo zhoršenie alebo možné zhoršenie srdcového zlyhania u 6,4% pacientov liečených rosiglitazónom, oproti 3,5% pacientov na placebe.

³ V retrospektívnej analýze súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou vyššia u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,00% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a

placeba, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% interval spoľahlivosti (IS) 1,004 - 1,69)]. Toto riziko sa zvýšilo po pridanií rosiglitazónu k zavedenej liečbe inzulínom a u pacientov liečených nitrátmi pre potvrdenú ischemickú chorobu srdca. V aktualizácii tejto retrospektívnej analýzy, ktorá zahrnula 10 ďalších štúdií spĺňajúcich kritériá pre zaradenie, ale ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodnej analýzy, nebola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischemiou štatisticky odlišná u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,21% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 2,08% [HR 1,098 (95% IS 0,809 - 1,354)]. V prospektívnej štúdii účinkov na kardiovaskulárny systém (priemerne 5,5-ročné sledovanie) bol počet príhod tvoriacich primárny cieľ - úmrtie alebo hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin - medzi rosiglitazónom a aktívnymi komparátormi podobný [HR 0,99 (95% IS 0,85 - 1,16)]. Dve ďalšie dlhodobé prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšky (9 620 pacientov, trvanie každej štúdie > 3 roky), porovnávajúce rosiglitazón s niektorými ďalšími schválenými perorálnymi antidiabetikami alebo placebom, nepotvrdili alebo vylúčili možné riziko srdcovej ischemie. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischemie nie je možné vyvodiť jednoznačný záver.

⁴ Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón. V štúdii na monoterapii bola incidencia u pacientok na rosiglitazóne 9,3% (2,7 pacientov na 100 pacient-rokov) oproti 5,1% (1,5 pacientov na 100 pacient-rokov) metformínu alebo 3,5% (1,3 pacientov na 100 pacient-rokov) glibenklamidu. V ďalšej dlhobodej štúdii sa zaznamenala zvýšená incidencia zlomenín kostí u jedincov v kombinovanej skupine liečenej rosiglitazónom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou aktívnou látkou [8,3% oproti 5,3%, pomer rizík 1,57 (95% IS 1,26 - 1,97)]. Riziko zlomenín sa zdalo byť vyššie u žien v porovnaní s kontrolnými jedincami [11,5% oproti 6,3%, pomer rizík 1,82 (95% IS 1,37 - 2,41)], ako u mužov v porovnaní s kontrolnými jedincami [5,3% oproti 4,3%, pomer rizík 1,23 (95% IS 0,85 - 1,77)]. Sú potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné určiť, či existuje zvýšené riziko zlomenín u mužov po dlhšom období sledovania. Väčšina zlomenín postihovala horné končatiny a distálne časti dolných končatín (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených klinických štúdiách s rosiglitazónom bola incidencia vzostupu hladiny ALT na viac ako trojnásobok hornej hranice normy rovnaká ako u placeba (0,2%) a nižšia ako u aktívnych komparátorov (0,5% metformín/sulfonylmočovina). Incidencia všetkých nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a biliárneho systému bola < 1,5% v ktorejkoľvek liečebnej skupine a podobná placebu.

Postmarketingové údaje

Okrem nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 identifikované pri používaní rosiglitazónu po jeho schválení. Frekvencie sú definované ako: zriedkavé $\geq 1/10\,000$, < 1/1000 a veľmi zriedkavé < 1/10 000, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z postmarketingových údajov s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)	
anafylaktická reakcia	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	
makulárny edém	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
kongestívne srdcové zlyhanie/pľúcny edém	Zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest	
hepatálna dysfunkcia, potvrdená hlavne zvýšenými pečeňovými enzýmami ⁵	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri Poruchy imunitného systému)	
angioedém	Veľmi zriedkavé
kožné reakcie (napr. urtikária, pruritus, vyrážka)	Veľmi zriedkavé

⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a porucha hepatocelulárnej funkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa skončili fatálne.

Glimepirid

Údaje z klinických štúdií a postmarketingové údaje

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie na základe skúseností s glimepiridom a iným derivátmi sulfonylmočoviny. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia).

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií na glimepirid identifikovaných z údajov z klinických štúdií a postmarketingových údajov

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
agranulocytóza	Zriedkavé
granulocytopénia	Zriedkavé
pancytopénia	Zriedkavé
hemolytická anémia	Zriedkavé
trombocytopénia	Zriedkavé
leukopénia	Zriedkavé
erytrocytopénia	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému⁶	
alergická vaskulitída	Veľmi zriedkavé
reakcie z precitlivenosti ⁷	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	
hypoglykémia ⁸	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Dávenie	Veľmi zriedkavé
Hnačka	Veľmi zriedkavé
Nauzea	Veľmi zriedkavé
abdominálna distenzia	Veľmi zriedkavé
bolesť brucha	Veľmi zriedkavé
abdominálny diskomfort	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest⁹	
hepatitída ¹⁰	Veľmi zriedkavé
porucha funkcie pečene (napr. s cholestázou a žltackou)	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva¹¹	
precitlivenosť kože na svetlo	Veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
pokles hladín sodíka v sére	Veľmi zriedkavé

⁶ Je možná skrížená alergenita s derivátmi sulfonylmočoviny, sulfónamidmi alebo príbuznými látkami.

⁷ Mierne reakcie z precitlivenosti sa môžu rozvinúť do závažných reakcií s dýchavičnosťou, poklesom krvného tlaku a niekedy šokom.

⁸ Na základe poznatkov o iných derivátoch sulfonylmočoviny, hypoglykémia môže byť predĺžená. V zriedkavých prípadoch sa hypoglykemické reakcie môžu vyskytnúť okamžite a môžu byť ťažké a nie vždy je ich ľahké korigovať.

⁹ Môže dôjsť k zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov.

¹⁰ Hepatitída môže progredovať do zlyhania pečene.

¹¹ Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie z precitlivenosti ako svrbenie, vyrážka a urtikária.

Hlavne na začiatku liečby sa môžu kvôli zmenám v hladinách glukózy v krvi vyskytnúť prechodné zrakové poruchy.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania AVAGLIMom.

O predávkovaní rosiglitazónom u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. V klinických štúdiách na dobrovoľníkoch sa rosiglitazón podával v jednorazových perorálnych dávkach do 20 mg a bol dobre tolerovaný.

Predávkovanie derivátmi sulfonylmočoviny, vrátane glimepiridu, môže viesť k ťažkej život ohrozujúcej hypoglykémii trvajúcej 12 až 72 hodín, ktorá sa po počiatočnom zvládnutí stavu môže navrátiť. Do 24 hodín po požití sa príznaky nemusia prejavíť. Podľa potreby sa má zvážiť hospitalizácia.

V prípade predávkovania sa odporúča zahájenie patričnej podpornej liečby len vtedy, ak si to klinický stav pacienta vyžaduje. Rosiglitazón a glimepirid sa silne viažu na plazmatické bielkoviny a neočakáva sa, že by sa odstránili hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD04

AVAGLIM kombinuje dve antidiabetiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: rosiglitazóniummaleinát, člen tiazolidíndiónovej skupiny a glimepirid, člen skupiny derivátov sulfonylmočoviny. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a deriváty sulfonylmočoviny účinkujú hlavne stimulovaním uvoľňovania inzulínu z funkčných pankreatických β -buniek. Štúdia porovnávajúca AVAGLIM s monoterapiou rosiglitazónom alebo glimepiridom preukázala prírastkový prínos fixnej kombinovanej dávky v kompenzácii diabetu oproti monoterapii. Neboli pozorované žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti. Program klinických štúdií podporujúci túto fixnú kombinovanú dávku porovnal rosiglitazón a glimepirid len s monoterapiou glimepiridom a nie s monoterapiou inými derivátmi sulfonylmočoviny.

Rosiglitazón

Rosiglitazón je selektívny agonista nukleových receptorov PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) a patrí do tiazolidíndiónovej skupiny antidiabetických látok. Znižuje glykémiu znížením inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, kostrovom svalstve a pečeni.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazónu bola preukázaná na mnohých zvieracích modeloch diabetu 2. typu. Rosiglitazón navyše pôsobí protektívne na funkciu β -buniek, čo je dokázané zväčšením hmoty pankreatických ostrovčekov a obsahu inzulínu a zabraňuje rozvoju zjavnej hyperglykémie na zvieracích modeloch diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazón nestimuloval pankreatickú sekréciu inzulínu ani nevyvolával hypoglykémiu u potkanov a myší. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát), ktorý má vysokú afinitu na rozpustný ľudský PPAR γ , vykazuje relatívne vysoký potenciál pri vyšetrení glukózovej tolerance u obeznych myší. Klinický význam tohto zistenia nebol plne objasnený.

V klinických štúdiách bol pozorovaný vplyv rosiglitazónu na znižovanie glykémie, ktorý nastupuje postupne s maximálnou redukciou hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) približne 8 týždňov po začiatku terapie. Zlepšená kompenzácia diabetu je spojená so znížením glukózy nalačno i po jedle.

Užívanie rosiglitazónu bolo spojené so zvýšením telesnej hmotnosti. V štúdiách mechanizmu sa ukázalo, že zvýšenie telesnej hmotnosti je spôsobené hlavne v dôsledku zvýšeného podkožného tuku so zníženým viscerálnym a intrahepatálnym tukom.

V zhode s mechanizmom účinku, rosiglitazón znížil inzulínovú rezistenciu a zlepšil funkciu β -buniek pankreasu. Zlepšená kompenzácia diabetu bola spojená tiež s významným znížením hladiny voľných mastných kyselín. V dôsledku rôznych, ale vzájomne sa dopĺňajúcich mechanizmov účinku, má dvojité perorálna terapia rosiglitazónu so sulfonfylmočovinou alebo s metformínom aditívny účinok na kompenzáciu diabetu 2. typu.

V štúdiách, ktoré trvali maximálne 3 roky, zaistovalo podanie rosiglitazónu jeden alebo dvakrát denne dlhodobu pretrvávajúce zlepšenie kompenzácie diabetu (FPG a HbA1c). Výraznejšie zníženie glykémie sa pozorovalo u obéznych pacientov. Dlhodobý prínos zlepšenia kompenzácie diabetu dosiahnutý liečbou rosiglitazónom sa nedá doložiť, pretože štúdia účinku s rosiglitazónom nie je ukončená.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) bola multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia s liečbou v dĺžke 4 - 6 rokov (priemerná dĺžka 4 roky), v ktorej sa rosiglitazón v dávkach 4 až 8 mg/deň porovnal s metformínom (500 mg až 2 000 mg/deň) a glibenklamidom (2,5 až 15 mg/deň) u 4 351 predtým neliečených jedincov s nedávno diagnostikovaným (≤ 3 roky) diabetom 2. typu. Liečba rosiglitazónom významne znížila riziko zlyhania monoterapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % oproti glibenklamidu (HR 0,37, Interval spoľahlivosti (IS) 0,30-0,45) a o 32 % oproti metformínu (HR 0,68, IS 0,55-0,85) počas trvania štúdie (až 72 mesiacov liečby). To predstavuje kumulatívny výskyt zlyhania liečby zodpovedajúci 10,3 % u pacientov liečených rosiglitazónom, 14,8 % u pacientov liečených metformínom a 23,3 % u pacientov liečených glibenklamidom. Liečbu predčasne ukončilo z dôvodov iných ako je zlyhanie monoterapie celkovo 43 % jedincov v skupine s rosiglitazónom, 47 % jedincov v skupine s glibenklamidom a 42 % jedincov v skupine s metformínom. Vplyv týchto zistení na progresiu ochorenia alebo na mikrovaskulárne alebo makrovaskulárne komplikácie sa nestanovil (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa pozorované nežiaduce udalosti zhodovali so známym profilom nežiaducich udalostí každého z týchto liečiv, vrátane pretrvávajúceho prírastku telesnej hmotnosti pri rosiglitazóne. Ďalším zistením bol zvýšený výskyt zlomenín kostí pozorovaný u žien užívajúcich rosiglitazón (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdia RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) bola rozsiahla (4 447 jedincov), otvorená, prospektívna, kontrolovaná štúdia (priemerne 5,5-ročné sledovanie), v ktorej pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kompenzovaní metformínom alebo sulfonfylmočovinou boli randomizovaní na prídavnú liečbu rosiglitazónom, alebo metformínom, alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné trvanie diabetu u týchto pacientov bolo približne 7 rokov. Posudzovaným primárnym cieľom bola hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin (ktorá zahŕňala hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie), alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Priemerné dávky na konci randomizovanej liečby sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Randomizovaná liečba†	Priemerná (SD) dávka na konci randomizovanej liečby
Rosiglitazón (buď SU, alebo metformín)	6,7 (1,9) mg
Sulfonfylmočovina (základná liečba metformínom)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformín (základná liečba sulfonfylmočovinou)	1 995,5 (682,6) mg

*Podobné účinné dávky (t.j. približne polovica maximálnej dávky) iných derivátov sulfonfylmočoviny (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, ktorí užívali stanovenú liečbu ako randomizovanú v kombinácii so správnou základnou liečbou a s hodnotiteľnými údajmi.

Z hľadiska primárneho cieľa sa nepozoroval žiaden rozdiel v počte príhod pri rosiglitazóne (321/2 220) oproti aktívnej kontrole (323/2 227) (HR 0,99, IS 0,85 - 1,16), pri splnení vopred určeného kritéria non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Hodnoty HR a IS pri kľúčových sekundárnych cieľoch boli nasledujúce: úmrtie z akejkoľvek príčiny (HR 0,86, IS 0,68 - 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events /závažné srdcové nežiaduce udalosti - úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, akútny infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (HR 0,93, IS 0,74 - 1,15), úmrtie z

kardiovaskulárnych príčin (HR 0,84, IS 0,59 - 1,18), akútny infarkt myokardu (HR 1,14, IS 0,80 - 1,63) a cievna mozgová príhoda (HR 0,72, IS 0,49 - 1,06). V 18-mesačnej podštúdiu nebola prídavná liečba rosiglitazónom podávaným v dvojkombinácii menej účinná ako kombinácia sulfonfylmočoviny a metformínu, pokiaľ ide o znižovanie hodnoty HbA1c. V konečnej analýze vykonanej po 5 rokoch sa počas liečby randomizovanou dvojkombináciou ($p < 0,0001$ pre rozdiel medzi liečbami) zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,14 % oproti východiskovej hodnote u pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k metformínu oproti zvýšeniu o 0,17 % u pacientov užívajúcich sulfonfylmočovinu pridanú k metformínu. U pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k sulfonfylmočovine sa zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,24 % oproti zníženiu hodnoty HbA1c o 0,10 % u pacientov užívajúcich metformín pridaný k sulfonfylmočovine ($p = 0,0083$ pre rozdiel medzi liečbami). Pri liečbe obsahujúcej rosiglitazón bolo v porovnaní s aktívnou kontrolou zistené významné zvýšenie výskytu srdcového zlyhania (fatálneho a nefatálneho) (HR 2,10, IS 1,35 - 3,27) a zlomenín kostí (pomer rizík 1,57, IS 1,26 - 1,97) (pozri časti 4.4 a 4.8). Celkovo 564 pacientov predčasne ukončilo účasť v sledovaní účinkov na kardiovaskulárny systém, z nich bolo 12,3 % pacientov liečených rosiglitazónom a 13 % pacientov bolo liečených kontrolou; čo predstavuje 7,2 % pacientorokov stratených v sledovaní kardiovaskulárnych príhod a 2,0 % pacientorokov stratených v sledovaní úmrtia z akékoľvek príčiny.

Glimepirid

Glimepirid je perorálne účinné antidiabetikum patriace do skupiny derivátov sulfonfylmočoviny. Môže sa používať pri non-inzulín dependentom diabetes mellitus.

Glimepirid účinkuje hlavne stimulovaním uvoľňovania inzulínu z beta buniek pankreasu. Tak ako u iných derivátov sulfonfylmočoviny, tento účinok je založený na zvýšenej odpovedi pankreatických beta buniek na fyziologický glukózový podnet. Okrem toho má glimepirid výrazné extrapancreatické účinky, ktoré boli popísané aj u iných derivátov sulfonfylmočoviny.

Deriváty sulfonfylmočoviny ovplyvňujú sekréciu inzulínu uzavretím ATP-závislých draslíkových kanálov v membráne beta buniek. Uzavretie draslíkových kanálov vedie k depolarizácii beta bunky a následkom otvorenia vápnikových kanálov – k zvýšenému vtoku vápnika do bunky. Dôsledkom je uvoľnenie inzulínu prostredníctvom exocytózy.

Glimepirid sa s vysokou výmennou rýchlosťou viaže na proteín v membráne beta buniek, ktorý je spojený s ATP-závislým draslíkovým kanálom, ale ktorý sa líši od proteínu, na ktorý sa viažu bežné deriváty sulfonfylmočoviny.

Extrapancreatické účinky zahŕňajú zvýšenie citlivosti periférnych tkanív na inzulín a zníženie vychytávania inzulínu pečeňou.

Glimepirid veľmi rýchlo zvyšuje počet aktívnych transportných molekúl pre glukózu, ktoré sa nachádzajú v plazmatickej membráne svalových a tukových buniek, čo následne vedie k stimulácii vychytávania glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykozylofosfatidylinozitol-špecifickej fosfolipázy C, čo môže súvisieť s lipogenezou a glykogenézou indukovanou liečivom v izolovaných tukových a svalových bunkách. Glimepirid inhibuje tvorbu glukózy v pečeni tak, že zvyšuje vnútrobunkovú koncentráciu fruktóza-2,6-bisfosfátu, čo následne inhibuje glukoneogenezu.

Minimálna účinná perorálna dávka je približne 0,6 mg. Účinok glimepiridu je závislý od dávky a je opakovateľný. Fyziologická odpoveď na intenzívne fyzické cvičenie, zníženie inzulínovej sekrécie, sa počas liečby glimepiridom udržiava.

Účinok sa výrazne neodlišuje, ak sa liek podá 30 minút alebo bezprostredne pred jedlom.

U diabetických pacientov sa dá dosiahnuť dobrá metabolická kompenzácia jednou dennou dávkou za 24 hodín.

Aj keď hydroxymetabolity glimepiridu spôsobili malý, ale významný pokles hladiny glukózy v sére, k celkovému účinku lieku prispievajú len malou časťou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVAGLIM

Jednorazové perorálne dávky glimepiridu u 14 zdravých dospelých jedincov nemali žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu v rovnovážnom stave. Po opakovaných dávkach rosiglitazónu počas ôsmich dní u zdravých dospelých jedincov nebolo pozorované žiadne klinicky významné zníženie AUC a C_{max} glimepiridu.

V bioekvivalenčnej štúdii s podávaním nalačno boli AUC a C_{max} rosiglitazónu a AUC glimepiridu po jednorazovej dávke 4 mg/4 mg kombinovanej tablety bioekvivalentné súbežnému podaniu 4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

Po podaní nalačno boli rýchlosť a rozsah absorpcie kombinácie rosiglitazón-glimepirid 4 mg/4 mg ekvivalentné súbežnému podaniu 4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu. Podanie 4 mg/4 mg kombinácie spolu s jedlom viedlo k zvýšeniu expozície glimepiridu v porovnaní s expozíciou pozorovanou po podaní nalačno. AUC_{0-t} glimepiridu bola zvýšená v priemere o 30%, AUC_{0-inf} o 19% a C_{max} o 55%. Hodnoty C_{max} rosiglitazónu sa znížili približne o 32% po podaní spolu s jedlom.

Po podaní rosiglitazónu-glimepiridu v dávke 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg a 4 mg/4 mg sa AUC a C_{max} glimepiridu zvýšili úmerne k podanej dávke.

Nasledujúce informácie zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých zložiek AVAGLIMu.

Rosiglitazón

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť rosiglitazónu po perorálnom podaní 4 mg aj 8 mg je približne 99%. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje rosiglitazón približne 1 h po podaní. V terapeutickom rozsahu sú plazmatické koncentrácie približne úmerné rozsahu terapeutickému dávky.

Podanie rosiglitazónu spolu s jedlom nijako nemení celkovú expozíciu (AUC), hoci v porovnaní s dávkami užívanými nalačno sa pozorovalo malé zníženie C_{max} (približne o 20-28%) a predĺženie t_{max} (približne o 1,75 h). Tieto malé zmeny nie sú klinicky významné, a preto nie je potrebná úprava v užívaní rosiglitazónu vo vzťahu k jedlu. Pri zvýšení žalúdočného pH sa absorpcia rosiglitazónu nemení.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov je distribučný objem rosiglitazónu približne 14 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je u rosiglitazónu vysoká (približne 99,8%) a nie je ovplyvnená koncentráciou ani vekom. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát) má veľmi vysokú väzbu na bielkoviny (> 99,99%).

Metabolizmus

Metabolizmus rosiglitazónu je extenzívny a žiadna jeho pôvodná zložka sa nevylučuje v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizmu sú N-demetylácia a hydroxylácia, následne konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou. Podiel hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfát) na celkovej antidiabetickej aktivite rosiglitazónu nebol u človeka plne objasnený a nedá sa vylúčiť, či sa metabolit na účinku podieľa. Napriek tomu však nie je potrebné obávať sa o bezpečnosť cieľovej alebo špeciálnej skupiny pacientov, pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene je rosiglitazón kontraindikovaný a starší pacienti a pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí do fázy III klinických štúdií v dostatočnom počte.

In vitro štúdie ukazujú, že rosiglitazón sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP2C8, s menšou spoluúčasťou CYP2C9.

Pretože sa nepozorovala žiadna významná inhibícia CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A alebo 4A *in vitro* spôsobená rosiglitazónom, existuje nízka pravdepodobnosť významných interakcií na úrovni metabolizmu liekov odbúravaných týmito enzýmami P450. *In vitro* spôsobuje rosiglitazón miernu

inhibíciu CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízku inhibíciu CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (pozri časť 4.5). Interakčné štúdie *in vivo* s warfarínom ukazujú, že rosiglitazón neinteraguje so substrátmi CYP2C9 *in vivo*.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens rosiglitazónu je približne 3 l/h a terminálny eliminačný polčas rosiglitazónu je približne 3-4 h. Po podaní dávky jedenkrát alebo dvakrát denne sa nezaznamenala žiadna neočakávaná kumulácia rosiglitazónu. Hlavná cesta eliminácie je moč, touto cestou sa vylučujú približne dve tretiny podanej dávky, stolicou sa vylučuje približne 25% dávky. Močom ani stolicou sa nevylučuje žiadne nezmenené liečivo. Terminálny polčas rádioaktivity bol okolo 130 h, čo svedčí o tom, že eliminácia metabolitov je veľmi pomalá. Vyššia kumulácia metabolitov v plazme sa očakáva až po opakovaných dávkach, najmä kumulácia hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfátu), u ktorého sa predpokladá až osemnásobná akumulácia.

Glimepirid

Absorpcia

Glimepirid sa po perorálnom podaní úplne (100%) vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Štúdie s jednorazovými perorálnymi dávkami u normálnych jedincov a s opakovanými perorálnymi dávkami u pacientov s diabetes mellitus 2. typu ukázali významnú absorpciu glimepiridu do 1 h po podaní a C_{max} približne po 2,5 h. Medzi dávkou a C_{max} , ako aj medzi dávkou a AUC je lineárny vzťah.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní u normálnych jedincov bol distribučný objem 8,8 l (113 ml/kg) a celkový telesný klírens bol 47,8 ml/min. Väzba na bielkoviny bola viac ako 99,5%.

Metabolizmus

Po intravenózne alebo perorálnej dávke sa glimepirid úplne metabolizuje prostredníctvom oxidačnej biotransformácie. Hlavnými metabolitmi sú derivát cyklohexyl-hydroxy-metylu (M1) a derivát karboxylu (M2). Dokázalo sa, že CYP2C9 sa podieľa na biotransformácii glimepiridu na M1. M1 sa ďalej metabolizuje na M2 pomocou jedného alebo niekoľkých cytosolických enzýmov. Na zvieracom modeli vykazuje M1, ale nie M2, približne 1/3 farmakologickej aktivity v porovnaní s jeho pôvodnou zložkou. Klinický význam vplyvu M1 na znižovanie glykémie nie je jasný.

Eliminácia

Eliminačný polčas glimepiridu je približne 5 až 8 h. Po perorálnom podaní 14 C-glimepiridu sa približne 60% celkovej rádioaktivity zistilo v moči do siedmich dní a M1 (prevládajúci) a M2 predstavovali 80 až 90% rádioaktivity zistenej v moči. Približne 40% celkovej rádioaktivity sa zistilo v stolici a M1 a M2 (prevládajúci) predstavovali približne 70% rádioaktivity zistenej v stolici. V moči a stolici sa nezistila žiadna pôvodná zložka. Po intravenóznom podaní sa u pacientov nepozorovalo žiadne významné vylučovanie glimepiridu alebo jeho metabolitu M1 žľazou.

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie: V žiadnej zo súhrnných populačných farmakokinetických analýz sa nepozorovali výrazné rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu alebo glimepiridu medzi mužmi a ženami.

Starší pacienti: V súhrnnej populačnej farmakokinetickej analýze nemal vek významnejší vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu alebo glimepiridu.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s cirhózou pečene so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B), boli neviazaný C_{max} a AUC 2- až 3-krát vyššie ako u normálnych jedincov.

Interindividuálna variabilita bola vysoká, neviazaný AUC vykazoval až sedemnásobný rozdiel medzi jednotlivými pacientmi. Neboli vykonané žiadne adekvátne farmakokinetické štúdie glimepiridu u jedincov s poruchou funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa AVAGLIM nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Renálna insuficiencia: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečených chronickou dialýzou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike

rosiglitazónu. Neexistujú žiadne údaje o použití glimepiridu u pacientov na renálnej dialýze (pozri časť 4.3).

Štúdia zameraná na titráciu opakovaných dávok glimepiridu vykonaná u 16 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a poruchou funkcie obličiek, ktorým boli podávané dávky v rozsahu od 1 do 8 mg denne počas troch mesiacov, ukázala, že všetci pacienti s klírensom kreatinínu nižším ako 22 ml/min dosiahli dostatočnú kompenzáciu glykémie s dávkovacím režimom pozostávajúcim len z 1 mg denne (pozri časť 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovanými liečivami v AVAGLIME. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným rosiglitazónom a glimepiridom.

Rosiglitazón

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách na zvieratách s možným klinickým významom boli nasledovné: Zvýšenie plazmatického objemu sprevádzané znížením parametrov červených krviniek a zvýšením hmotnosti srdca. Tiež sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene, plazmatickej hladiny ALT (len u psov) a zmnoženie tukového tkaniva. Podobné účinky boli pozorované u ostatných tiazolidindiónov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bolo podávanie rosiglitazónu potkanom počas strednej a neskoršej fázy gestácie spojené so smrťou plodu a retardáciou vývoja plodu. Rosiglitazón ďalej inhiboval ovariálnu syntézu estradiolu a progesterónu a znižoval plazmatické hladiny týchto hormónov s ovplyvnením estrálnych/menštruačných cyklov a fertility (pozri časť 4.4).

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) rosiglitazón v dávkach dvestonásobne prevyšujúcich farmakologicky účinnú dávku zvyšoval počet nádorov v hrubom čreve. Význam tohto zistenia nie je známy. Rosiglitazón však podporuje diferenciáciu a zvrat mutagénnych zmien v bunkách ľudského karcinómu hrubého čreva *in vitro*. Rosiglitazón sa okrem toho neprejavil ako genotoxický v *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúškach a podávaním dvom druhom hlodavcov sa počas celoživotného sledovania nepreukázal žiadny výskyt nádorov hrubého čreva.

Glimepirid

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie, alebo boli spôsobené farmakodynamickým účinkom (hypoglykémiou) liečiva. Tieto zistenia sa zakladali na obvyklých štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility. Štúdie zamerané embryonálny/fetálny vývoj a prenatálny a postnatálny vývoj odhalili malformácie oka, anomálie skeletu, potraty a zvýšenú mieru úmrtnosti plodu.

Zistenia z reprodukčnej toxikológie môžu súvisieť s farmakodynamickým účinkom glimepiridu. Glimepirid sa vylučuje do materského mlieka potkanov v laktácii. Vysoké dávky podávané potkaním matkám spôsobujú hypoglykémiu u dojčených potkaních mláďat (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

4/4

Jadro tablety:

Sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

Hypromelóza (E464)

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Monohydrát laktózy

Magnéziumstearát.

Film tablety:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Čierny oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PVDC/aluminium). Balenie obsahujúce 14, 28, 56, 84 alebo 112 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Veľká Británia.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

27. jún 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje rosiglitazóniummaleinát zodpovedajúci 8 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

Pomocná látka

- obsahuje laktózu (približne 235 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Červená, bikonvexná, zaoblená tableta trojuholníkového tvaru označená "gsk" na jednej a "8/4" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AVAGLIM je určený na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri používaní optimálnych dávok monoterapie sulfonylmočovinou a u ktorých je metformín nevhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba AVAGLIMom má byť individualizovaná pre každého pacienta. Pred začatím liečby AVAGLIMom sa má vykonať náležité klinické hodnotenie posudzujúce pacientovo riziko vzniku hypoglykémie (pozri časť 4.4).

AVAGLIM sa má užívať jedenkrát denne krátko pred jedlom alebo počas jedla (zvyčajne pred alebo počas prvého hlavného jedla dňa). Ak bude dávka vynechaná, nasledujúca dávka sa nesmie zvýšiť.

Pre pacientov s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri monoterapii glimepiridom (zvyčajne 4 mg). Skôr ako pacient prejde na AVAGLIM, má sa zvážiť súbežné podávanie. Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie glimepiridom na AVAGLIM. Počiatočná dávka je 4 mg/deň rosiglitazónu plus 4 mg/deň glimepiridu (podávaná vo forme jednej tablety AVAGLIMu 4 mg/4 mg).

Pacienti, ktorí nie sú schopní dosiahnuť kompenzáciu diabetu pri používaní najmenej polovice maximálnej dávky monoterapie inými derivátmi sulfonylmočoviny (okrem chlórpropamidu, pozri časť 4.4). Rosiglitazón 4 mg sa má podávať súbežne s dávkou sulfonylmočoviny, ktorá je už užívaná. Len čo bude kompenzácia diabetu stabilná pri týchto dávkach, môže sa nasadiť AVAGLIM v počiatočnej dávke 4 mg rosiglitazónu/4 mg glimepiridu jedenkrát denne.

AVAGLIM sa môže použiť ako náhrada sulfonylmočoviny a rosiglitazónu podávaných súbežne v zavedenej dvojitej perorálnej terapii za predpokladu, že pacient dosiahol najmenej polovicu maximálnej dávky sulfonylmočoviny.

Dávka zložky rosiglitazónu sa v prípade potreby môže zvýšiť po 8 týždňoch. Maximálna odporúčaná denná dávka je 8 mg rosiglitazónu/4 mg glimepiridu (podávaná vo forme jednej tablety AVAGLIMu 8 mg/4 mg, jedenkrát denne). Zvýšenie zložky rosiglitazónu na 8 mg/deň sa má uskutočniť opatrne po náležitom klinickom hodnotení posudzujúcom pacientovo riziko vzniku nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín (pozri 4.4 a 4.8).

Ak sa vyskytnú príznaky hypoglykémie, pacient sa má vrátiť na súbežnú liečbu a dávka glimepiridu sa má náležite upraviť.

Starší pacienti

Vzhľadom k možnej zníženej funkcii obličiek musí byť začatie a udržiavanie liečby AVAGLIMom u starších pacientov pod prísny lekárskym dohľadom kvôli zvýšenej náchylnosti na hypoglykémiu (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Mierna alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min):

- Pacienti, ktorí na AVAGLIM prechádzajú z liečby derivátmi sulfonylmočoviny inými ako je glimepirid, môžu byť vystavení zvýšenému riziku hypoglykémie (pozri časť 4.4). Odporúča sa náležité sledovanie.

AVAGLIM je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min, pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

AVAGLIM je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a mladiství

AVAGLIM sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

Použitie AVAGLIMu je kontraindikované u pacientov:

- s precitlivosťou na rosiglitazón, glimepirid, iné deriváty sulfonylmočoviny alebo sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (NYHA štádium I až IV)
- s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, NSTEMI (infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu) a STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu)) (pozri časť 4.4.)
- s poruchou funkcie pečene
- s ťažkou poruchou funkcie obličiek, t.j. klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (vrátane renálnej dialýzy).
- s inzulín dependentným diabetes
- s diabetickou ketoacidózou alebo diabetickou kómou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

AVAGLIM nie je určený na použitie v kombinácii s metformínom a preto sa nemá nesmie používať v trojitej perorálnej terapii diabetes.

Nasledujúce údaje sa týkajú AVAGLIMu alebo jeho dvoch jednotlivých liečiv (rosiglitazónu a glimepiridu).

Hypoglykémia

Pacienti užívajúci AVAGLIM môžu byť vystavení riziku hypoglykémie súvisiacej s dávkou (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby pacienti nastavení na súbežnú liečbu rosiglitazónom a chlórpropamidom neprechádzali na AVAGLIM, keďže chlórpropamid má dlhý polčas, ktorý môže zvýšiť riziko

hypoglykémie. Ak sú prítomné rizikové faktory pre hypoglykémiu (zahŕňajúce renálnu insuficienciu, nízku telesnú hmotnosť, podvýživu, súbežné podávanie s niektorými inými liekmi (pozri časť 4.5) alebo ak sa zmení životný štýl pacienta), môže byť potrebné vrátiť sa na súbežnú liečbu a titrovať dávku glimepiridu smerom nadol. V stresových situáciách (napr. úraz, operácia, infekcie) sa má zvážiť prechod na inzulín.

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Tiazolidíndióny môžu spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže následne viesť k manifestácii znakov alebo príznakov kongestívneho srdcového zlyhania, alebo k ich urýchleniu. Rosiglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín závislú od dávky. Možný podiel retencie tekutín na zvýšení telesnej hmotnosti sa má posudzovať individuálne, pretože rýchle a neprimerané zvýšenie telesnej hmotnosti bolo hlásené veľmi zriedkavo ako znak retencie tekutín. Všetci pacienti, najmä pacienti súbežne liečení inzulínom, pacienti vystavení riziku srdcového zlyhania a pacienti so zníženou srdcovou rezervou, sa majú sledovať s ohľadom na možné znaky a symptómy nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti a srdcového zlyhania. Liečba rosiglitazónom sa musí prerušiť pri akejkolvek progresii srdcového zlyhania.

Srdcové zlyhanie bolo tiež častejšie hlásené u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania; edém a srdcové zlyhanie boli tiež častejšie hlásené u starších pacientov a u pacientov s miernym až stredne ťažkým zlyhaním obličiek. Opatrnosť je potrebná u pacientov starších ako 75 rokov kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov. Pretože NSAID i rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému.

Kombinácia s inzulínom

V klinických skúškach sa pozorovala zvýšená incidencia srdcového zlyhania pri používaní rosiglitazónu v kombinácii s inzulínom. Inzulín aj rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému a mohlo by zvýšiť riziko ischemickej choroby srdca. Inzulín sa má pridať k zavedenej liečbe rosiglitazónom iba vo výnimočných prípadoch a pod prísny dozorom.

Ischémia myokardu

Retrospektívna analýza súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií ukázala, že liečba rosiglitazónom môže byť spojená so zvýšeným rizikom ischémie myokardu. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie však nie je možné vyvodiť jednoznačný záver (pozri časť 4.8). U pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo ochorením periférnych artérií sú k dispozícii obmedzené údaje z klinických skúšok. S ohľadom na bezpečnosť sa preto neodporúča použiť rosiglitazón u týchto pacientov, najmä u tých s príznakmi ischémie myokardu.

Akútny koronárny syndróm (AKS)

Pacienti s AKS neboli sledovaní v kontrolovaných klinických skúškach s rosiglitazónom. Vzhľadom k tomu, že u týchto pacientov môže dôjsť k srdcovému zlyhaniu, liečba rosiglitazónom sa nemá začať u pacientov s akútnou koronárnou príhodou a počas akútnej fázy sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Sledovanie pečeňových funkcií

V postmarketingových skúsenostiach s rosiglitazónom sa vyskytli len ojedinelé správy o poruche hepatocelulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Existujú obmedzené skúsenosti s rosiglitazónom u pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy). Pečeňové enzýmy sa preto majú vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby AVAGLIMom a ďalej v pravidelných intervaloch na základe klinického úsudku. Liečba AVAGLIMom sa nesmie začať u pacientov so zvýšenými bazálnymi hladinami pečeňových enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy), alebo u pacientov s akýmkoľvek iným nálezom, ktorý svedčí o pečeňovom ochorení. Ak sú počas liečby rosiglitazónom hladiny ALT vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa musia čo najskôr opätovne vyhodnotiť. Ak sú hladiny ALT stále vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, liečba sa musí prerušiť. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú príznaky, ktoré by mohli svedčiť o hepatálnej dysfunkcii, ako sú nauzea, davenie, bolesť brucha, únava, anorexia a/alebo tmavý moč, ak pre to neexistuje iné známe vysvetlenie. Rozhodnutie o tom, či má pacient pokračovať v liečbe AVAGLIMom sa má zakladať na

klinickom úsudku berúcim do úvahy výsledky laboratórnych vyšetrení. V prípade výskytu žltacky sa musí liečba prerušiť.

Ochorenia oka

Pri používaní tiazolidíniónov, vrátane rosiglitazónu, boli hlásené postmarketingové správy o novo vzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme so zníženou zrakovou ostrnosťou. Mnohí z týchto pacientov hlásili sprievodný periférny edém. Nie je známe, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi rosiglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári si majú dávať pozor na možnosť makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy v zrakovej ostrosti a majú ich poslať na príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) môže byť vystavení zvýšenému riziku hypoglykémie (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4). Odporúča sa náležité sledovanie.

Premenopauzálne ženy s anovulačnými cyklami

Počas klinických skúšok dostávali rosiglitazón premenopauzálne ženy. Napriek tomu, že v predklinických štúdiách (pozri časť 5.3) sa pozorovala hormonálna dysbalancia, žiadny významný nepriaznivý vplyv na menštruáciu sa nezistil. U žien, ktoré majú vplyvom inzulínovej rezistencie anovulačné cykly, môže liečba rosiglitazónom viesť k vyvolaniu ovulácie v dôsledku zlepšenej citlivosti na inzulín. Pacientky musia byť oboznámené o riziku otehotnenia (pozri časť 4.6).

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s rosiglitazónom sa preukázalo zvýšenie hmotnosti súvisiace s dávkou, ktoré bolo väčšie, keď sa používal v kombinácii s inzulínom. Preto sa má pozorne sledovať telesná hmotnosť, vzhľadom k tomu, že jej zvýšenie môže byť spôsobené retenciou tekutín, ktorá môže byť spojená so srdcovým zlyhaním.

Sledovanie hematologických parametrov

Liečba rosiglitazónom je spojená so znížením hladín hemoglobínu súvisiacim s dávkou. U pacientov, ktorých hodnoty hemoglobínu boli už pred začiatkom terapie nízke, je počas liečby AVAGLIMom zvýšené riziko vzniku anémie.

Počas liečby AVAGLIMom je potrebné pravidelné sledovanie hematologických parametrov (hlavne leukocytov a trombocytov).

Liečba derivátmi sulfonfylmočoviny môže u pacientov s deficitom G6PD viesť k hemolytickej anémii. Vzhľadom k tomu, že glimepirid patrí do chemickej skupiny derivátov sulfonfylmočoviny, je potrebná opatrnosť u pacientov s deficitom G6PD a má sa zvážiť alternatívna liečba látkami, ktoré nie sú derivátmi sulfonfylmočoviny.

Poruchy kostí

Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón (pozri časť 4.8). Väčšina týchto zlomenín postihla horné končatiny a distálne časti dolných končatín. U žien sa táto zvýšená incidencia zaznamenala po prvom roku liečby a pretrvávala počas dlhodobej liečby. Riziko vzniku zlomeniny sa má brať do úvahy pri starostlivosti o pacientov, obzvlášť žien, liečených rosiglitazónom.

Podávanie s inými liekmi

Rosiglitazón sa má používať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozilu) alebo induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu). Glimepirid sa má používať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov CYP2C9 (napr. flukonazolu) alebo induktorov CYP2C9 (pozri časť 4.5). Kompenzácia diabetu sa musí pozorne sledovať. Má sa zvážiť úprava dávky AVAGLIMu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu.

Intolerancia laktózy

Tablety AVAGLIMu obsahujú laktózu a preto sa nesmú podávať pacientom, ktorí majú zriedkavé dedičné problémy s galaktózovou intoleranciou, nedostatočnosťou Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s AVAGLIMom. Súbežné použitie liečiv však u pacientov v klinických štúdiách a v rozšírenom klinickom používaní nemalo za následok žiadne neočakávané interakcie. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (rosiglitazón a glimepirid).

Rosiglitazón

Štúdie *in vitro* preukázali, že rosiglitazón sa metabolizuje prevažne pomocou CYP2C8 a len minoritnou metabolickou cestou pomocou CYP2C9.

Klinicky významné interakcie so substrátmi alebo inhibítormi CYP2C9 nie sú predpokladané.

Súbežné podávanie rosiglitazónu s gemfibrozilom (inhibítorom CYP2C8) viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Vzhľadom k tomu, že existuje potenciál pre zvýšenie rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné zníženie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie rosiglitazónu s rifampicínom (induktorom CYP2C8) viedlo k 66% zníženiu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Nie je možné vylúčiť, že aj ďalšie induktory (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu ovplyvniť expozíciu rosiglitazónu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súbežné podanie rosiglitazónu s perorálnymi antidiabetikami, metformínom, glimepiridom, glibenklamidom a akarbózou, nevedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Pri súbežnom podávaní rosiglitazónu s digoxínom, so substrátom CYP2C9 warfarínom, substrátmi CYP3A4 nifedipínom, etinylestradiolom alebo noretindronom sa nespozorovali žiadne klinicky významné interakcie.

Glimepirid

Ak sa glimepirid užíva súbežne s niektorými inými liekmi, môže dôjsť k nežiaducemu zvýšeniu alebo zníženiu hypoglykemického účinku glimepiridu. Preto sa iné lieky majú užívať len s vedomím (alebo na základe predpisu) lekára.

Glimepirid sa metabolizuje cytochrómom P450 2C9 (CYP2C9). Je známe, že na jeho metabolizmus vplýva súbežné podanie induktorov CYP2C9 (napr. rifampicínu) alebo inhibítorov CYP2C9 (napr. flukonazolu).

Výsledky interakčnej štúdie *in vivo* publikované v literatúre ukazujú, že AUC glimepiridu je približne dvojnásobne zvýšená vplyvom flukonazolu, jedného z najsilnejších inhibítorov CYP2C9.

Na základe skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonylmočoviny sa musia vziať do úvahy nasledovné interakcie.

Posilnenie vplyvu na znižovanie glykémie, a preto v niektorých prípadoch môže dôjsť k hypoglykémii, keď sa užíva niektorý z nasledujúcich liekov, napríklad:

fenylbutazón, azapropazón a oxyfenbutazón,

sulfinpyrazón,

inzulín a perorálne antidiabetiká,
metformín,
salicyláty a kyselina p-amino-salicylová,
anabolické steroidy a mužské pohlavné hormóny,
chloramfenikol
kumarínové antikoagulanty
fenfluramín,
fibráty,
ACE inhibítory,
fluoxetín,
alopurinol,
sympatolytiká,
cyklo-, tro- a ifosfamidy,

niektoré dlhodobo pôsobiace
sulfónamidy,
tetracyklíny,
inhibítory MAO,
chinolónové antibiotiká,
probenecid,
mikonazol,
pentoxifylín (vysoké parenterálne
dávky),
tritokvalín,
flukonazol.

Oslabenie vplyvu na znižovanie glykémie, a preto môže dôjsť k zvýšeniu hladín glukózy, keď sa užíva niektorý z nasledujúcich liekov, napríklad:

estrogény a progestagény,
saluretiká, tiazidové diuretiká,
látky stimulujúce štítnu žľazu, glukokortikoidy,
fenotiazínové deriváty, chlórpromazín,
adrenalin a sympatikomimetiká,
kyselina nikotínová (vo vysokých dávkach) a deriváty kyseliny nikotínovej,
laxatíva (pri dlhodobom používaní),
fenytoín, diazoxid,
glukagón, barbituráty a rifampicín,
acetazolamid.

Antagonisti H₂ receptorov, betablokátory, klonidín a rezepín môžu byť posilniť, alebo oslabiť účinok znižujúci hladinu glukózy v krvi.

Pod vplyvom sympatolytik ako sú betablokátory, klonidín, guanetidín a rezepín sa môžu znížiť alebo chýbať prejavy adrenergnej protiregulácie na hypoglykémii.

Príjem alkoholu môže nepredvídateľným spôsobom posilniť alebo oslabiť hypoglykemický účinok glimepiridu.

Glimepirid môže byť posilniť, alebo oslabiť účinok kumarínových derivátov.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku AVAGLIMu.

Bolo hlásené, že rosiglitazón prechádza ľudskou placentou a je detegovateľný v tkanivách plodu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití niektorého liečiva (rosiglitazónu a glimepiridu) u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

AVAGLIM sa preto nesmie používať počas gravidity a odporúča sa použitie inzulínu. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo ak k otehotneniu dôjde, liečba AVAGLIMom sa musí prerušiť.

Rosiglitazón aj glimepirid sa zistili v mlieku pokusných zvierat. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa lieku. AVAGLIM sa preto nesmie používať počas laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu sa má pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti (napr. vedenie vozidla), myslieť na potenciál pre hypoglykémiu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené pre každú z komponentových súčastí AVAGLIMu. Nežiaduca reakcia je uvedená len pre fixnú kombinovanú dávku, ak nebola pozorovaná u jednej z komponentových súčastí AVAGLIMu alebo ak sa vyskytla s vyššou frekvenciou ako je frekvencia uvedená pre komponentovú súčasť.

AVAGLIM

Údaje z dvojito zaslepených štúdií potvrdzujú, že bezpečnostný profil súbežne podávaného rosiglitazónu a glimepiridu je podobný kombinovanému profilu nežiaducich reakcií pre obe liečivá. Obmedzené údaje o AVAGLIME sa taktiež zhodujú s týmto kombinovaným profilom nežiaducich reakcií.

Rosiglitazón

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta. Kategórie frekvencie nežiaducich reakcií priradené na základe skúseností z klinických štúdií nemusia zobrazovať frekvenciu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas bežnej klinickej praxe. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$, $< 1/10$; a menej časté $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované v prehľade klinických štúdií zahŕňajúcich viac ako 5 000 pacientov liečených rosiglitazónom. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke podľa znižujúcej sa frekvencie pre liečebný režim monoterapie rosiglitazónom. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa liečebného režimu	
	Monoterapia rosiglitazónom	Rosiglitazón so sulfonylmočovinou
Poruchy krvi a lymfatického systému		
anémia	Časté	Časté
leukopénia		Časté
trombocytopénia		Časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
hypercholesterolémia ¹	Časté	Časté
hypertriglyceridémia	Časté	Časté
hyperlipidémia	Časté	Časté
zvýšenie telesnej hmotnosti	Časté	Časté
zvýšená chuť do jedla	Časté	Menej časté
hypoglykémia		Veľmi časté
Poruchy nervového systému		
závrat*		Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
srdcové zlyhanie ²		Časté
srdcová ischémia ^{3*}	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
zápcha	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
edém	Časté	Veľmi časté

*Kategória frekvencie pre požadovú incidenciu týchto nežiaducich účinkov, ako je prevzatá z údajov zo skupiny s placebom z klinických štúdií, je „časté“.

¹ Hypercholesterolémia bola hlásená až u 5,3% pacientov liečených rosiglitazónom (monoterapiou alebo dvojitou perorálnou terapiou). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu boli spojené so zvýšením hodnôt LDLc a HDLc, zatiaľ čo pomer celkový cholesterol:HDLc sa v dlhodobých štúdiách nemenil, alebo sa zlepšoval. Zvýšenie cholesterolu bolo väčšinou mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovalo prerušenie liečby.

² Zvýšená incidencia srdcového zlyhania sa pozorovala, keď sa rosiglitazón pridal k liečebným režimom so sulfonylmočovinou (buď vo forme dvojitej, alebo trojitej terapie) a zdala sa byť vyššia u 8 mg rosiglitazónu oproti 4 mg rosiglitazónu (celková denná dávka). Incidencia srdcového zlyhania pri kombinácii s inzulínom (rosiglitazón sa pridal k zavedenej liečbe inzulínom) bola 2,4%, oproti samotnému inzulínu, 1,1%. Okrem toho sa u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca triedy I-II podľa NYHA v placebom kontrolovanej, jednoročnej štúdií dokázalo zhoršenie alebo možné zhoršenie srdcového zlyhania u 6,4% pacientov liečených rosiglitazónom, oproti 3,5% pacientov na placebe.

³ V retrospektívnej analýze súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou vyššia u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,00% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a

placeba, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% interval spoľahlivosti (IS) 1,004 - 1,69)]. Toto riziko sa zvýšilo po pridanií rosiglitazónu k zavedenej liečbe inzulínom a u pacientov liečených nitrátmi pre potvrdenú ischemickú chorobu srdca. V aktualizácii tejto retrospektívnej analýzy, ktorá zahrnula 10 ďalších štúdií spĺňajúcich kritériá pre zaradenie, ale ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodnej analýzy, nebola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischemiou štatisticky odlišná u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,21% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 2,08% [HR 1,098 (95% IS 0,809 - 1,354)]. V prospektívnej štúdii účinkov na kardiovaskulárny systém (priemerne 5,5-ročné sledovanie) bol počet príhod tvoriacich primárny cieľ - úmrtie alebo hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin - medzi rosiglitazónom a aktívnymi komparátormi podobný [HR 0,99 (95% IS 0,85 - 1,16)]. Dve ďalšie dlhodobé prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšky (9 620 pacientov, trvanie každej štúdie > 3 roky), porovnávajúce rosiglitazón s niektorými ďalšími schválenými perorálnymi antidiabetikami alebo placebom, nepotvrdili alebo vylúčili možné riziko srdcovej ischemie. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischemie nie je možné vyvodiť jednoznačný záver.

⁴ Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón. V štúdii na monoterapii bola incidencia u pacientok na rosiglitazóne 9,3% (2,7 pacientov na 100 pacient-rokov) oproti 5,1% (1,5 pacientov na 100 pacient-rokov) metformínu alebo 3,5% (1,3 pacientov na 100 pacient-rokov) glibenklamidu. V ďalšej dlhobodej štúdii sa zaznamenala zvýšená incidencia zlomenín kostí u jedincov v kombinovanej skupine liečenej rosiglitazónom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou aktívnou látkou [8,3% oproti 5,3%, pomer rizík 1,57 (95% IS 1,26 - 1,97)]. Riziko zlomenín sa zdalo byť vyššie u žien v porovnaní s kontrolnými jedincami [11,5% oproti 6,3%, pomer rizík 1,82 (95% IS 1,37 - 2,41)], ako u mužov v porovnaní s kontrolnými jedincami [5,3% oproti 4,3%, pomer rizík 1,23 (95% IS 0,85 - 1,77)]. Sú potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné určiť, či existuje zvýšené riziko zlomenín u mužov po dlhšom období sledovania. Väčšina zlomenín postihovala horné končatiny a distálne časti dolných končatín (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených klinických štúdiách s rosiglitazónom bola incidencia vzostupu hladiny ALT na viac ako trojnásobok hornej hranice normy rovnaká ako u placeba (0,2%) a nižšia ako u aktívnych komparátorov (0,5% metformín/sulfonylmočovina). Incidencia všetkých nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a biliárneho systému bola < 1,5% v ktorejkoľvek liečebnej skupine a podobná placebu.

Postmarketingové údaje

Okrem nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 identifikované pri používaní rosiglitazónu po jeho schválení. Frekvencie sú definované ako: zriedkavé $\geq 1/10\,000$, < 1/1000 a veľmi zriedkavé < 1/10 000, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z postmarketingových údajov s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)	
anafylaktická reakcia	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	
makulárny edém	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
kongestívne srdcové zlyhanie/pľúcny edém	Zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	
hepatálna dysfunkcia, potvrdená hlavne zvýšenými pečeňovými enzýmami ⁵	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri Poruchy imunitného systému)	
angioedém	Veľmi zriedkavé
kožné reakcie (napr. urtikária, pruritus, vyrážka)	Veľmi zriedkavé

⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a porucha hepatocelulárnej funkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa skončili fatálne.

Glimepirid

Údaje z klinických štúdií a postmarketingové údaje

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie na základe skúseností s glimepiridom a iným derivátmi sulfonylmočoviny. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia).

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií na glimepirid identifikovaných z údajov z klinických štúdií a postmarketingových údajov

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
agranulocytóza	Zriedkavé
granulocytopénia	Zriedkavé
pancytopenia	Zriedkavé
hemolytická anémia	Zriedkavé
trombocytopenia	Zriedkavé
leukopénia	Zriedkavé
erytrocytopenia	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému⁶	
alergická vaskulitída	Veľmi zriedkavé
reakcie z precitlivenosti ⁷	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	
hypoglykémia ⁸	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
dávenie	Veľmi zriedkavé
hnačka	Veľmi zriedkavé
nauzea	Veľmi zriedkavé
abdominálna distenzia	Veľmi zriedkavé
bolesť brucha	Veľmi zriedkavé
abdominálny diskomfort	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest⁹	
hepatitída ¹⁰	Veľmi zriedkavé
porucha funkcie pečene (napr. s cholestázou a žltackou)	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva¹¹	
precitlivenosť kože na svetlo	Veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
pokles hladín sodíka v sére	Veľmi zriedkavé

⁶ Je možná skrížená alergenita s derivátmi sulfonylmočoviny, sulfónamidmi alebo príbuznými látkami.

⁷ Mierne reakcie z precitlivenosti sa môžu rozvinúť do závažných reakcií s dýchavičnosťou, poklesom krvného tlaku a niekedy šokom.

⁸ Na základe poznatkov o iných derivátoch sulfonylmočoviny, hypoglykémia môže byť predĺžená. V zriedkavých prípadoch sa hypoglykemické reakcie môžu vyskytnúť okamžite a môžu byť ťažké a nie vždy je ich ľahké korigovať.

⁹ Môže dôjsť k zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov.

¹⁰ Hepatitída môže progredovať do zlyhania pečene.

¹¹ Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie z precitlivenosti ako svrbenie, vyrážka a urtikária.

Hlavne na začiatku liečby sa môžu kvôli zmenám v hladinách glukózy v krvi vyskytnúť prechodné zrakové poruchy.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania AVAGLIMom.

O predávkovaní rosiglitazónom u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. V klinických štúdiách na dobrovoľníkoch sa rosiglitazón podával v jednorazových perorálnych dávkach do 20 mg a bol dobre tolerovaný.

Predávkovanie derivátmi sulfonfylmočoviny, vrátane glimepiridu, môže viesť k ťažkej život ohrozujúcej hypoglykémii trvajúcej 12 až 72 hodín, ktorá sa po počiatočnom zvládnutí stavu môže navrátiť. Do 24 hodín po požití sa príznaky nemusia prejavíť. Podľa potreby sa má zvážiť hospitalizácia.

V prípade predávkovania sa odporúča zahájenie patričnej podpornej liečby len vtedy, ak si to klinický stav pacienta vyžaduje. Rosiglitazón a glimepirid sa silne viažu na plazmatické bielkoviny a neočakáva sa, že by sa odstránili hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD04

AVAGLIM kombinuje dve antidiabetiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: rosiglitazóniummaleinát, člen tiazolidíndiónovej skupiny a glimepirid, člen skupiny derivátov sulfonfylmočoviny. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a deriváty sulfonfylmočoviny účinkujú hlavne stimulovaním uvoľňovania inzulínu z funkčných pankreatických β -buniek. Štúdia porovnávajúca AVAGLIM s monoterapiou rosiglitazónom alebo glimepiridom preukázala prírastkový prínos fixnej kombinovanej dávky v kompenzácii diabetu oproti monoterapii. Neboli pozorované žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti. Program klinických štúdií podporujúci túto fixnú kombinovanú dávku porovnal rosiglitazón a glimepirid len s monoterapiou glimepiridom a nie s monoterapiou inými derivátmi sulfonfylmočoviny.

Rosiglitazón

Rosiglitazón je selektívny agonista nukleových receptorov PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) a patrí do tiazolidíndiónovej skupiny antidiabetických látok. Znižuje glykémiu znížením inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, kostrovom svalstve a pečeni.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazónu bola preukázaná na mnohých zvieracích modeloch diabetu 2. typu. Rosiglitazón navyše pôsobí protektívne na funkciu β -buniek, čo je dokázané zväčšením hmoty pankreatických ostrovčekov a obsahu inzulínu a zabraňuje rozvoju zjavnej hyperglykémie na zvieracích modeloch diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazón nestimuloval pankreatickú sekréciu inzulínu ani nevyvolával hypoglykémiu u potkanov a myší. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát), ktorý má vysokú afinitu na rozpustný ľudský PPAR γ , vykazuje relatívne vysoký potenciál pri vyšetrení glukózovej tolerance u obeznych myší. Klinický význam tohto zistenia nebol plne objasnený.

V klinických štúdiách bol pozorovaný vplyv rosiglitazónu na znižovanie glykémie, ktorý nastupuje postupne s maximálnou redukciou hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) približne 8 týždňov po začiatku terapie. Zlepšená kompenzácia diabetu je spojená so znížením glukózy nalačno i po jedle.

Užívanie rosiglitazónu bolo spojené so zvýšením telesnej hmotnosti. V štúdiách mechanizmu sa ukázalo, že zvýšenie telesnej hmotnosti je spôsobené hlavne v dôsledku zvýšeného podkožného tuku so zníženým viscerálnym a intrahepatálnym tukom.

V zhode s mechanizmom účinku, rosiglitazón znížil inzulínovú rezistenciu a zlepšil funkciu β -buniek pankreasu. Zlepšená kompenzácia diabetu bola spojená tiež s významným znížením hladiny voľných mastných kyselín. V dôsledku rôznych, ale vzájomne sa dopĺňajúcich mechanizmov účinku, má dvojité perorálna terapia rosiglitazónu so sulfonfylmočovinou alebo s metformínom aditívny účinok na kompenzáciu diabetu 2. typu.

V štúdiách, ktoré trvali maximálne 3 roky, zaistovalo podanie rosiglitazónu jeden alebo dvakrát denne dlhodobu pretrvávajúce zlepšenie kompenzácie diabetu (FPG a HbA1c). Výraznejšie zníženie glykémie sa pozorovalo u obežných pacientov. Dlhodobý prínos zlepšenia kompenzácie diabetu dosiahnutý liečbou rosiglitazónom sa nedá doložiť, pretože štúdia účinku s rosiglitazónom nie je ukončená.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) bola multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia s liečbou v dĺžke 4 - 6 rokov (priemerná dĺžka 4 roky), v ktorej sa rosiglitazón v dávkach 4 až 8 mg/deň porovnal s metformínom (500 mg až 2 000 mg/deň) a glibenklamidom (2,5 až 15 mg/deň) u 4 351 predtým neliečených jedincov s nedávno diagnostikovaným (≤ 3 roky) diabetom 2. typu. Liečba rosiglitazónom významne znížila riziko zlyhania monoterapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % oproti glibenklamidu (HR 0,37, Interval spoľahlivosti (IS) 0,30-0,45) a o 32 % oproti metformínu (HR 0,68, IS 0,55-0,85) počas trvania štúdie (až 72 mesiacov liečby). To predstavuje kumulatívny výskyt zlyhania liečby zodpovedajúci 10,3 % u pacientov liečených rosiglitazónom, 14,8 % u pacientov liečených metformínom a 23,3 % u pacientov liečených glibenklamidom. Liečbu predčasne ukončilo z dôvodov iných ako je zlyhanie monoterapie celkovo 43 % jedincov v skupine s rosiglitazónom, 47 % jedincov v skupine s glibenklamidom a 42 % jedincov v skupine s metformínom. Vplyv týchto zistení na progresiu ochorenia alebo na mikrovaskulárne alebo makrovaskulárne komplikácie sa nestanovil (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa pozorované nežiaduce udalosti zhodovali so známym profilom nežiaducich udalostí každého z týchto liečiv, vrátane pretrvávajúceho prírastku telesnej hmotnosti pri rosiglitazóne. Ďalším zistením bol zvýšený výskyt zlomenín kostí pozorovaný u žien užívajúcich rosiglitazón (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdia RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) bola rozsiahla (4 447 jedincov), otvorená, prospektívna, kontrolovaná štúdia (priemerne 5,5-ročné sledovanie), v ktorej pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kompenzovaní metformínom alebo sulfonfylmočovinou boli randomizovaní na prídavnú liečbu rosiglitazónom, alebo metformínom, alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné trvanie diabetu u týchto pacientov bolo približne 7 rokov. Posudzovaným primárnym cieľom bola hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin (ktorá zahŕňala hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie), alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Priemerné dávky na konci randomizovanej liečby sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Randomizovaná liečba†	Priemerná (SD) dávka na konci randomizovanej liečby
Rosiglitazón (buď SU, alebo metformín)	6,7 (1,9) mg
Sulfonfylmočovina (základná liečba metformínom)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformín (základná liečba sulfonfylmočovinou)	1 995,5 (682,6) mg

*Podobné účinné dávky (t.j. približne polovica maximálnej dávky) iných derivátov sulfonfylmočoviny (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, ktorí užívali stanovenú liečbu ako randomizovanú v kombinácii so správnou základnou liečbou a s hodnotiteľnými údajmi.

Z hľadiska primárneho cieľa sa nepozoroval žiaden rozdiel v počte príhod pri rosiglitazóne (321/2 220) oproti aktívnej kontrole (323/2 227) (HR 0,99, IS 0,85 - 1,16), pri splnení vopred určeného kritéria non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Hodnoty HR a IS pri kľúčových sekundárnych cieľoch boli nasledujúce: úmrtie z akejkoľvek príčiny (HR 0,86, IS 0,68 - 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events /závažné srdcové nežiaduce udalosti - úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, akútny infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (HR 0,93, IS 0,74 - 1,15), úmrtie z

kardiovaskulárnych príčin (HR 0,84, IS 0,59 - 1,18), akútny infarkt myokardu (HR 1,14, IS 0,80 - 1,63) a cievna mozgová príhoda (HR 0,72, IS 0,49 - 1,06). V 18-mesačnej podštúdií nebola prídavná liečba rosiglitazónom podávaným v dvojkombinácii menej účinná ako kombinácia sulfonylmočoviny a metformínu, pokiaľ ide o znižovanie hodnoty HbA1c. V konečnej analýze vykonanej po 5 rokoch sa počas liečby randomizovanou dvojkombináciou ($p < 0,0001$ pre rozdiel medzi liečbami) zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,14 % oproti východiskovej hodnote u pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k metformínu oproti zvýšeniu o 0,17 % u pacientov užívajúcich sulfonylmočovinu pridanú k metformínu. U pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k sulfonylmočovine sa zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,24 % oproti zníženiu hodnoty HbA1c o 0,10 % u pacientov užívajúcich metformín pridaný k sulfonylmočovine ($p = 0,0083$ pre rozdiel medzi liečbami). Pri liečbe obsahujúcej rosiglitazón bolo v porovnaní s aktívnou kontrolou zistené významné zvýšenie výskytu srdcového zlyhania (fatálneho a nefatálneho) (HR 2,10, IS 1,35 - 3,27) a zlomenín kostí (pomer rizík 1,57, IS 1,26 - 1,97) (pozri časti 4.4 a 4.8). Celkovo 564 pacientov predčasne ukončilo účasť v sledovaní účinkov na kardiovaskulárny systém, z nich bolo 12,3 % pacientov liečených rosiglitazónom a 13 % pacientov bolo liečených kontrolou; čo predstavuje 7,2 % pacientorokov stratených v sledovaní kardiovaskulárnych príhod a 2,0 % pacientorokov stratených v sledovaní úmrtia z akékoľvek príčiny.

Glimepirid

Glimepirid je perorálne účinné antidiabetikum patriace do skupiny derivátov sulfonylmočoviny. Môže sa používať pri non-inzulín dependentom diabetes mellitus.

Glimepirid účinkuje hlavne stimulovaním uvoľňovania inzulínu z beta buniek pankreasu. Tak ako u iných derivátov sulfonylmočoviny, tento účinok je založený na zvýšenej odpovedi pankreatických beta buniek na fyziologický glukózový podnet. Okrem toho má glimepirid výrazné extrapankreatické účinky, ktoré boli popísané aj u iných derivátov sulfonylmočoviny.

Deriváty sulfonylmočoviny ovplyvňujú sekréciu inzulínu uzavretím ATP-závislých draslíkových kanálov v membráne beta buniek. Uzavretie draslíkových kanálov vedie k depolarizácii beta bunky a následkom otvorenia vápnikových kanálov – k zvýšenému vtoku vápnika do bunky. Dôsledkom je uvoľnenie inzulínu prostredníctvom exocytózy.

Glimepirid sa s vysokou výmennou rýchlosťou viaže na proteín v membráne beta buniek, ktorý je spojený s ATP-závislým draslíkovým kanálom, ale ktorý sa líši od proteínu, na ktorý sa viažu bežné deriváty sulfonylmočoviny.

Extrapankreatické účinky zahŕňajú zvýšenie citlivosti periférnych tkanív na inzulín a zníženie vychytávania inzulínu pečeňou.

Glimepirid veľmi rýchlo zvyšuje počet aktívnych transportných molekúl pre glukózu, ktoré sa nachádzajú v plazmatickej membráne svalových a tukových buniek, čo následne vedie k stimulácii vychytávania glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykozylfosfatidylinozitol-špecifickej fosfolipázy C, čo môže súvisieť s lipogenézou a glykogenézou indukovanou liečivom v izolovaných tukových a svalových bunkách. Glimepirid inhibuje tvorbu glukózy v pečeni tak, že zvyšuje vnútrobunkovú koncentráciu fruktóza-2,6-bisfosfátu, čo následne inhibuje glukoneogenézu.

Minimálna účinná perorálna dávka je približne 0,6 mg. Účinok glimepiridu je závislý od dávky a je opakovateľný. Fyziologická odpoveď na intenzívne fyzické cvičenie, zníženie inzulínovej sekrécie, sa počas liečby glimepiridom udržiava.

Účinok sa výrazne neodlišuje, ak sa liek podá 30 minút alebo bezprostredne pred jedlom.

U diabetických pacientov sa dá dosiahnuť dobrá metabolická kompenzácia jednou dennou dávkou za 24 hodín.

Aj keď hydroxymetabolity glimepiridu spôsobili malý, ale významný pokles hladiny glukózy v sére, k celkovému účinku lieku prispievajú len malou časťou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVAGLIM

Jednorazové perorálne dávky glimepiridu u 14 zdravých dospelých jedincov nemali žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu v rovnovážnom stave. Po opakovaných dávkach rosiglitazónu počas ôsmich dní u zdravých dospelých jedincov nebolo pozorované žiadne klinicky významné zníženie AUC a $C_{\max}$ glimepiridu.

V bioekvivalenčnej štúdii s podávaním nalačno boli AUC a $C_{\max}$ rosiglitazónu a AUC glimepiridu po jednorazovej dávke 4 mg/4 mg kombinovanej tablety bioekvivalentné súbežnému podaniu 4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

Po podaní nalačno boli rýchlosť a rozsah absorpcie kombinácie rosiglitazón-glimepirid 4 mg/4 mg ekvivalentné súbežnému podaniu 4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu. Podanie 4 mg/4 mg kombinácie spolu s jedlom viedlo k zvýšeniu expozície glimepiridu v porovnaní s expozíciou pozorovanou po podaní nalačno. AUC_{0-t} glimepiridu bola zvýšená v priemere o 30%, AUC_{0-inf} o 19% a $C_{\max}$ o 55%. Hodnoty $C_{\max}$ rosiglitazónu sa znížili približne o 32% po podaní spolu s jedlom.

Po podaní rosiglitazónu-glimepiridu v dávke 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg a 4 mg/4 mg sa AUC a $C_{\max}$ glimepiridu zvýšili úmerne k podanej dávke.

Nasledujúce informácie zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých zložiek AVAGLIMu.

Rosiglitazón

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť rosiglitazónu po perorálnom podaní 4 mg aj 8 mg je približne 99%. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje rosiglitazón približne 1 h po podaní. V terapeutickom rozsahu sú plazmatické koncentrácie približne úmerné rozsahu terapeutickému dávky.

Podanie rosiglitazónu spolu s jedlom nijako nemení celkovú expozíciu (AUC), hoci v porovnaní s dávkami užívanými nalačno sa pozorovalo malé zníženie $C_{\max}$ (približne o 20-28%) a predĺženie $t_{\max}$ (približne o 1,75 h). Tieto malé zmeny nie sú klinicky významné, a preto nie je potrebná úprava v užívaní rosiglitazónu vo vzťahu k jedlu. Pri zvýšení žalúdočného pH sa absorpcia rosiglitazónu nemení.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov je distribučný objem rosiglitazónu približne 14 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je u rosiglitazónu vysoká (približne 99,8%) a nie je ovplyvnená koncentráciou ani vekom. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát) má veľmi vysokú väzbu na bielkoviny (> 99,99%).

Metabolizmus

Metabolizmus rosiglitazónu je extenzívny a žiadna jeho pôvodná zložka sa nevylučuje v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizmu sú N-demetylácia a hydroxylácia, následne konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou. Podiel hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfát) na celkovej antidiabetickej aktivite rosiglitazónu nebol u človeka plne objasnený a nedá sa vylúčiť, či sa metabolit na účinku podieľa. Napriek tomu však nie je potrebné obávať sa o bezpečnosť cieľovej alebo špeciálnej skupiny pacientov, pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene je rosiglitazón kontraindikovaný a starší pacienti a pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí do fázy III klinických štúdií v dostatočnom počte.

In vitro štúdie ukazujú, že rosiglitazón sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP2C8, s menšou spoluúčasťou CYP2C9.

Pretože sa nepozorovala žiadna významná inhibícia CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A alebo 4A *in vitro* spôsobená rosiglitazónom, existuje nízka pravdepodobnosť významných interakcií na úrovni metabolizmu liekov odbúravaných týmito enzýmami P450. *In vitro* spôsobuje rosiglitazón miernu

inhibíciu CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízku inhibíciu CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (pozri časť 4.5). Interakčné štúdie *in vivo* s warfarínom ukazujú, že rosiglitazón neinteraguje so substrátmi CYP2C9 *in vivo*.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens rosiglitazónu je približne 3 l/h a terminálny eliminačný polčas rosiglitazónu je približne 3-4 h. Po podaní dávky jedenkrát alebo dvakrát denne sa nezaznamenala žiadna neočakávaná kumulácia rosiglitazónu. Hlavná cesta eliminácie je moč, touto cestou sa vylučujú približne dve tretiny podanej dávky, stolicou sa vylučuje približne 25% dávky. Močom ani stolicou sa nevylučuje žiadne nezmenené liečivo. Terminálny polčas rádioaktivity bol okolo 130 h, čo svedčí o tom, že eliminácia metabolitov je veľmi pomalá. Vyššia kumulácia metabolitov v plazme sa očakáva až po opakovaných dávkach, najmä kumulácia hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfátu), u ktorého sa predpokladá až osemnásobná akumulácia.

Glimepirid

Absorpcia

Glimepirid sa po perorálnom podaní úplne (100%) vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Štúdie s jednorazovými perorálnymi dávkami u normálnych jedincov a s opakovanými perorálnymi dávkami u pacientov s diabetes mellitus 2. typu ukázali významnú absorpciu glimepiridu do 1 h po podaní a C_{max} približne po 2,5 h. Medzi dávkou a C_{max} , ako aj medzi dávkou a AUC je lineárny vzťah.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní u normálnych jedincov bol distribučný objem 8,8 l (113 ml/kg) a celkový telesný klírens bol 47,8 ml/min. Väzba na bielkoviny bola viac ako 99,5%.

Metabolizmus

Po intravenózne alebo perorálnej dávke sa glimepirid úplne metabolizuje prostredníctvom oxidačnej biotransformácie. Hlavnými metabolitmi sú derivát cyklohexyl-hydroxy-metylu (M1) a derivát karboxylu (M2). Dokázalo sa, že CYP2C9 sa podieľa na biotransformácii glimepiridu na M1. M1 sa ďalej metabolizuje na M2 pomocou jedného alebo niekoľkých cytosolických enzýmov. Na zvieracom modeli vykazuje M1, ale nie M2, približne 1/3 farmakologickej aktivity v porovnaní s jeho pôvodnou zložkou. Klinický význam vplyvu M1 na znižovanie glykémie nie je jasný.

Eliminácia

Eliminačný polčas glimepiridu je približne 5 až 8 h. Po perorálnom podaní 14 C-glimepiridu sa približne 60% celkovej rádioaktivity zistilo v moči do siedmich dní a M1 (prevládajúci) a M2 predstavovali 80 až 90% rádioaktivity zistenej v moči. Približne 40% celkovej rádioaktivity sa zistilo v stolici a M1 a M2 (prevládajúci) predstavovali približne 70% rádioaktivity zistenej v stolici. V moči a stolici sa nezistila žiadna pôvodná zložka. Po intravenóznom podaní sa u pacientov nepozorovalo žiadne významné vylučovanie glimepiridu alebo jeho metabolitu M1 žľou.

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie: V žiadnej zo súhrnných populačných farmakokinetických analýz sa nepozorovali výrazné rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu alebo glimepiridu medzi mužmi a ženami.

Starší pacienti: V súhrnnej populačnej farmakokinetickej analýze nemal vek významnejší vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu alebo glimepiridu.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s cirhózou pečene so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B), boli neviazaný C_{max} a AUC 2- až 3-krát vyššie ako u normálnych jedincov.

Interindividuálna variabilita bola vysoká, neviazaný AUC vykazoval až sedemnásobný rozdiel medzi jednotlivými pacientmi. Neboli vykonané žiadne adekvátne farmakokinetické štúdie glimepiridu u jedincov s poruchou funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa AVAGLIM nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Renálna insuficiencia: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečeného liečených chronickou dialýzou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo

farmakokinetike rosiglitazónu. Neexistujú žiadne údaje o použití glimepiridu u pacientov na renálnej dialýze (pozri časť 4.3).

Štúdia zameraná na titráciu opakovaných dávok glimepiridu vykonaná u 16 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a poruchou funkcie obličiek, ktorým boli podávané dávky v rozsahu od 1 do 8 mg denne počas troch mesiacov, ukázala, že všetci pacienti s klírensom kreatinínu nižším ako 22 ml/min dosiahli dostatočnú kompenzáciu glykémie s dávkovacím režimom pozostávajúcim len z 1 mg denne (pozri časť 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovanými liečivami v AVAGLIME. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným rosiglitazónom a glimepiridom.

Rosiglitazón

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách na zvieratách s možným klinickým významom boli nasledovné: Zvýšenie plazmatického objemu sprevádzané znížením parametrov červených krviniek a zvýšením hmotnosti srdca. Tiež sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene, plazmatickej hladiny ALT (len u psov) a zmnoženie tukového tkaniva. Podobné účinky boli pozorované u ostatných tiazolidindiónov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bolo podávanie rosiglitazónu potkanom počas strednej a neskoršej fázy gestácie spojené so smrťou plodu a retardáciou vývoja plodu. Rosiglitazón ďalej inhiboval ovariálnu syntézu estradiolu a progesterónu a znižoval plazmatické hladiny týchto hormónov s ovplyvnením estrálnych/menštruačných cyklov a fertility (pozri časť 4.4).

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) rosiglitazón v dávkach dvestonásobne prevyšujúcich farmakologicky účinnú dávku zvyšoval počet nádorov v hrubom čreve. Význam tohto zistenia nie je známy. Rosiglitazón však podporuje diferenciáciu a zvrat mutagénnych zmien v bunkách ľudského karcinómu hrubého čreva *in vitro*. Rosiglitazón sa okrem toho neprejavil ako genotoxický v *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúškach a podávaním dvom druhom hlodavcov sa počas celoživotného sledovania nepreukázal žiadny výskyt nádorov hrubého čreva.

Glimepirid

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie, alebo boli spôsobené farmakodynamickým účinkom (hypoglykémia) liečiva. Tieto zistenia sa zakladali na obvyklých štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility. Štúdie zamerané embryonálny/fetálny vývoj a prenatálny a postnatálny vývoj odhalili malformácie oka, anomálie skeletu, potraty a zvýšenú mieru úmrtnosti plodu.

Zistenia z reprodukčnej toxikológie môžu súvisieť s farmakodynamickým účinkom glimepiridu. Glimepirid sa vylučuje do materského mlieka potkanov v laktácii. Vysoké dávky podávané potkaním matkám spôsobujú hypoglykémiu u dojčených potkaních mláďat (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

8/4

Jadro tablety:

Sodná soľ karboxylmetylškrobu typ A

Hypromelóza (E464)

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Monohydrát laktózy

Magnéziumstearát.

Film tablety:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PVDC/aluminium). Balenie obsahujúce 14, 28, 56, 84 alebo 112 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Veľká Británia.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

27. jún 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) musí zabezpečiť zavedenie a fungovanie systému dohľadu nad liekmi, ako je uvedené vo verzii 7.2 poskytnutej v Module 1.8.1. žiadosti o rozhodnutie o registrácii, pred uvedením lieku na trh a počas jeho predaja.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) sa zaväzuje vykonať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne uvedené v pláne dohľadu nad liekmi, ako je odsúhlasené vo verzii 4 plánu riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP) poskytnutej v Module 1.8.2 žiadosti o rozhodnutie o registrácii a akékoľvek následné aktualizácie RMP odsúhlasené CHMP.

V súlade so smernicou CHMP pre systémy riadenia rizík pre lieky na humánne použitie má byť aktualizovaný RMP predkladaný v rovnakom čase ako ďalšia periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Okrem toho sa má aktualizovaný RMP predkladať:

- Pri obdržaní novej informácie, ktorá môže mať vplyv na súčasné bezpečnostné špecifikácie, plán dohľadu nad liekmi alebo aktivity pre minimalizáciu rizika.
- Do 60 dní od dosiahnutia dôležitého (dohľad nad liekmi alebo minimalizácia rizika) míľnika.
- Na žiadosť EMEA.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmom obalené tablety.
rosiglitazón/glimepirid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje rosiglitazóniummaleinát zodpovedajúci 4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, pozri písomnú informáciu pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
84 tabliet
112 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

AVAGLIM 4 mg/4 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmom obalené tablety.
rosiglitazón/glimepirid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmom obalené tablety.
rosiglitazón/glimepirid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje rosiglitazóniummaleinát zodpovedajúci 8 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, pozri písomnú informáciu pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
84 tabliet
112 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

AVAGLIM 8 mg/4 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmom obalené tablety.
rosiglitazón/glimepirid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmom obalené tablety
AVAGLIM 8 mg/4 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/glimepirid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- **Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.**
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- **Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Avaglim a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Avaglim
3. Ako užívať Avaglim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Avaglim
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AVAGLIM A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Avaglimu sú kombináciou dvoch rôznych liekov nazývaných *rosiglitazón* a *glimepirid*. Tieto dva lieky sa používajú na liečbu **diabetu 2. typu**.

U ľudí s diabetom 2. typu sa buď nevytvára dostatočné množstvo inzulínu (hormón, ktorý reguluje hladiny cukru v krvi), alebo nereagujú riadne na inzulín, ktorý ich organizmus vytvára. Rosiglitazón a glimepirid spolu pôsobia na organizmus tak, aby lepšie využíval inzulín, ktorý vytvára a to pomáha znižovať hladiny cukru v krvi na normálne hodnoty.

2. SKÔR AKO UŽIJETE AVAGLIM

Ak chcete Váš diabetes lepšie zvládať, je dôležité, aby ste dodržiavali všetky odporúčania lekára týkajúce sa Vášho stravovania a životného štýlu a zároveň užívali Avaglim.

Neužívajte Avaglim:

- **keď ste alergický (precitlivý) na rosiglitazón, glimepirid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Avaglimu (sú uvedené v časti 6), alebo na iné lieky nazývané deriváty sulfonylmočoviny (ako *glibenklamid*) alebo sulfónamidy**
 - **keď ste prekonali srdcový záchvat alebo závažnú anginu pectoris a potrebovali ste liečbu v nemocnici**
 - **keď máte srdcové zlyhanie, alebo ste mali srdcové zlyhanie v minulosti**
 - **keď máte ochorenie pečene**
 - **keď máte diabetickú ketoacidózu (komplikáciu diabetu, ktorá spôsobuje rýchly úbytok telesnej hmotnosti, napínanie na vracanie alebo vracanie)**
 - **keď máte závažné ochorenie obličiek**
 - **keď máte diabetes 1. typu - tento vyžaduje odlišnú liečbu.**
- ➔ Ak sa domnievate, že sa Vás niektoré z tohoto týka, **poradte sa so svojím lekárom. Neužívajte Avaglim.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Avaglimu

Avaglim sa neodporúča pre ľudí mladších ako 18 rokov, pretože nie je známe, či je pre nich bezpečný a účinný.

Ak Vám diagnostikovali anginu pectoris (bolesť na hrudníku) alebo ochorenie periférnych artérií (znížený prietok krvi dolnými končatinami):

➔ **Poradíte sa so svojím lekárom**, pretože Avaglim pre Vás nemusí byť vhodný.

Hemolytická anémia: Ak máte dedičné ochorenie, pri ktorom červené krvinky nevytvárajú dostatočné množstvo enzýmu G6PD, Avaglim môže spôsobiť príliš rýchle zničenie červených krviniek (*hemolytická anémia*):

➔ **Povedzte svojmu lekárovi**, ak máte toto ochorenie, pretože Avaglim pre Vás nemusí byť vhodný.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Avaglim a iné lieky na diabetes môžu zhoršiť niektoré existujúce zdravotné ťažkosti alebo spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Počas užívania Avaglimu si musíte dávať pozor na niektoré príznaky, aby sa znížilo riziko vzniku akýchkoľvek problémov. Pozri „*Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor*“ v časti 4.

Proces ovulácie sa môže znovu začať

Ženy, ktoré sú neplodné kvôli ochoreniu, ktoré postihuje vaječníky (ako je *syndróm polycystických vaječníkov*), môžu po začatí užívania Avaglimu znovu začať ovulovať. Ak sa Vás to týka, používajte účinný spôsob antikoncepcie, aby ste zabránili možnosti neplánovaného tehotenstva (*pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ nižšie v časti 2*).

Budú Vám pravidelne robiť krvné vyšetrenia

Avaglim môže spôsobiť zníženie počtu niektorých druhov krvných buniek. Váš lekár Vám bude počas užívania Avaglimu pravidelne vyšetrovať krv.

Budú Vám kontrolovať fungovanie obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, alebo máte viac ako 65 rokov, počas užívania Avaglimu Vám budú kontrolovať fungovanie obličiek.

Užívanie iných liekov

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky, ak ste ich užívali v poslednom čase, alebo ak začnete užívať nové lieky. Týka sa to aj liekov rastlinného pôvodu a iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Mnohé lieky (alebo alkohol) môžu ovplyvniť spôsob, akým Avaglim reguluje množstvo cukru v krvi. Hladiny cukru v krvi sa Vám môžu príliš zvýšiť alebo príliš znížiť (*pozri „Nízka hladina cukru v krvi“ v časti 4*). Niektoré z liekov, u ktorých je takéto ovplyvňovanie najpravdepodobnejšie, sú:

- gemfibrozil (používa sa na **zníženie množstva cholesterolu**)
- rifampicín (používa sa na liečbu **tuberkulózy** a iných infekcií)
- flukonazol (používa sa na liečbu **plesňových infekcií**).

➔ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak sa domnievate, že Avaglim neúčinkuje tak ako by mal, najmä ak užívate ešte iné lieky. Môžete potrebovať úpravu dávky alebo zmenu iných liekov, ktoré užívate.

Niektoré lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku** (akú sú betablokátory, klonidín, guanetidín alebo rezerpín) môžu spôsobiť, že si budete menej uvedomovať varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi (potenie; rýchly nepravidelný tlkot srdca).

➔ **Pravidelné kontrolovanie hladín cukru v krvi** je obzvlášť dôležité, ak užívate niektorý z týchto liekov, **dokonca aj vtedy, ak sa cítite dobre**.

Avaglim môže taktiež zosilniť alebo zoslabiť účinok liekov, ktoré **zabraňujú tvorbe krvných zrazenín** (antikoagulanciá ako je warfarín).

➔ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak užívate antikoagulanciá.

Tehotenstvo a dojčenie

- **Avaglim sa neodporúča počas tehotenstva.** Ak ste tehotná alebo by ste mohli byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi.
- Počas užívania Avaglimu **nedojčíte**. Jeho zložky sa môžu dostať do materského mlieka, a preto môžu poškodiť Vaše dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Avaglim môže spôsobiť, že budete mať závraty alebo nižšiu hladinu cukru v krvi ako je normálna (pozri „Nízka hladina cukru v krvi“ v časti 4).

➔ **Neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ sa necítite dobre.

Avaglim obsahuje laktózu

Tablety Avaglimu obsahujú malé množstvo laktózy. Pacienti, ktorí neznášajú laktózu alebo majú zriedkavé dedičné problémy s neznášanlivosťou galaktózy, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, **nesmú užívať tento liek**.

3. AKO UŽÍVAŤ AVAGLIM

Vždy užívajte tablety Avaglimu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neužívajte väčšiu dávku ako je odporúčaná. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo užívať

Zvyčajná počiatočná dávka je jedna kombinovaná tableta (4 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu), ktorá sa užíva jedenkrát denne.

Po približne 8 týždňoch môže byť potrebné, aby Vám Váš lekár zvýšil dávku. Najväčšia dávka je jedna kombinovaná tableta obsahujúca 8 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu, ktorá sa užíva jedenkrát denne.

Ako tablety užívať

Prehltajte tablety a zapite malým množstvom vody.

Najlepšie je užívať Avaglim počas jedla, alebo krátko pred jedlom, zvyčajne počas prvého hlavného jedla dňa.

Užívajte tablety každý deň približne v rovnakom čase a dodržiavajte všetky stravovacie odporúčania, ktoré Vám dal Váš lekár.

Ak užijete viac Avaglimu, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľa tabliet, obráťte sa o radu na svojho lekára alebo lekárnika. Môže Vám hroziť riziko nízkej hladiny cukru v krvi a môžete potrebovať liečbu v nemocnici.

Ak zabudnete užiť Avaglim

Neužívajte dodatočné tablety, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite až ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Neprestaňte užívať Avaglim

Užívajte Avaglim tak dlho, ako Vám odporúča Váš lekár. Ak prestanete užívať Avaglim, hladiny cukru v krvi nebudete mať pod kontrolou a Váš zdravotný stav sa môže zhoršiť. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete liečbu ukončiť.

4. MOŽNÉ VEĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Avaglim môže spôsobovať veľa ďalšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Alergické reakcie: U ľudí užívajúcich Avaglim sú veľmi zriedkavé. Medzi ich príznaky patria:

- vyvýšená a svrbíaca vyrážka (*žihľavka*)
- opuch, niekedy tváre alebo úst (*angioedém*), ktorý spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- kolaps.

➔ Ak sa u Vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, **ihneď kontaktujte lekára. Prestaňte užívať Avaglim.**

Zadržiavanie tekutín a srdcové zlyhanie: Avaglim môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (*zadržiavanie tekutín*), ktoré vedie k opuchu a zvýšeniu telesnej hmotnosti. Nadbytočné množstvo tekutín v tele môže zhoršiť niektoré existujúce srdcové problémy alebo viesť k srdcovému zlyhaniu. Pravdepodobnejšie je to vtedy, keď užívate aj iné lieky na diabetes (ako inzulín), keď máte problémy s obličkami alebo keď máte viac ako 65 rokov. **Pravidelne si kontrolujte telesnú hmotnosť; ak sa rýchlo zvyšuje, povedzte to svojmu lekárovi.** Medzi príznaky srdcového zlyhania patria:

- dýchavičnosť, prebúdzanie sa v noci kvôli ťažkostiam s dýchaním
- ľahké unavenie sa po miernej telesnej aktivite ako je chôdza
- rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti
- opuchnuté členky alebo nohy.

➔ Ak sa u Vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov - buď po prvýkrát alebo ak sa zhorší, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.**

Nízka hladina cukru v krvi (*hypoglykémia*): V niektorých prípadoch môže byť pravdepodobnejšie, že počas užívania Avaglimu budete mať nízku hladinu cukru v krvi. Medzi takéto prípady patria:

- užívanie iných liekov na liečbu diabetu
- ochorenie obličiek
- nízka telesná hmotnosť alebo nedostatočná strava
- stresové situácie (ako sú úraz, operácia alebo infekcie)

Včasné príznaky nízkej hladiny cukru v krvi sú:

- chvenie, potenie, mdloba
- nervozita, búšenie srdca
- hlad.

Závažnosť sa môže zvýšiť a vyvolať zmätenosť a stratu vedomia.

➔ Ak sa u Vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.** Môžete potrebovať zníženie dávky Vašich liekov.

Problémy s pečeňou: Skôr ako začnete užívať Avaglim, odoberú Vám vzorku krvi na kontrolu fungovania pečene. Táto kontrola sa môže pravidelne opakovať. Medzi možné príznaky problémov s pečeňou patria:

- napínanie na vracanie a vracanie
- bolesť žalúdka (*brucha*)
- nechutenstvo
- tmavo sfarbený moč.

➔ Ak sa u Vás prejavia tieto príznaky, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.**

Problémy s očami: Opuch sietnice v zadnej časti oka, ktorý môže spôsobiť rozmazané videnie (*makulárny edém*), môže byť problémom u ľudí s diabetom. Prípady novovzniknutého alebo zhoršujúceho sa makulárneho edému sa vyskytli zriedkavo u ľudí užívajúcich Avaglim a podobné lieky.

➔ **Porozprávajte sa so svojím lekárom** o akýchkoľvek obavách o Váš zrak.

Zlomené kosti: U ľudí s diabetom sa môžu vyskytovať zlomeniny kostí. Riziko ich výskytu môže byť vyššie u ľudí, najmä u žien, ktoré užívajú rosiglitazón dlhšie ako jeden rok. Najčastejšie sú zlomeniny nôh, rúk a ramien.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **viac ako 1 z 10** ľudí:

- nižšia hladina cukru v krvi ako je normálna (*hypoglykémia*)
- opuch (*edém*) spôsobený zadržiavaním vody.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10** ľudí:

- bolesť na hrudníku (*angina pectoris*)
- srdcové zlyhanie
- zlomené kosti
- zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla
- závraty
- zápcha
- zníženie počtu krvných buniek (*anémia*), nízky počet bielych krviniek (*leukopénia*) a krvných buniek potrebných pre zrážanie krvi (*trombocytopénia*)
- malé vzostupy hladín cholesterolu v krvi, zvýšené množstvo tukov v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1000** ľudí:

- tekutina v pľúcach (*pľúcny edém*) spôsobujúca dýchavičnosť
- opuch sietnice v zadnej časti oka (*makulárny edém*)
- zníženie počtu červených krviniek, alebo druhu bielych krviniek (*granulocytopénia*), ktoré môže byť závažné (*agranulocytóza*), zníženie počtu všetkých druhov krvných buniek (*pancytopénia*)
- pečeň nefunguje tak dobre ako by mala (*zvýšenie hladín pečeňových enzýmov*).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10 000** ľudí:

- alergické reakcie, zápal krvných ciev (*alergická vaskulitída*)
- zvýšená citlivosť na slnko spôsobujúca kožnú vyrážku
- zápal pečene (*hepatitída*), zožltnutie kože (*žltáčka*)
- rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti spôsobené zadržiavaním tekutín
- bolesť žalúdka, plynatosť, napínanie na vracanie (*nausea*), vracanie alebo hnačka
- zníženie množstva sodíka v krvi.

Ak sa u Vás prejavia vedľajšie účinky

➔ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov ako závažný alebo neprijemný alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AVAGLIM

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Avaglim po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak máte akékoľvek nepotrebné tablety, nedávajte ich do odpadovej vody ani do domového odpadu. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať tablety, ktoré nepotrebujete. Pomôže to chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Avaglim obsahuje

Liečivá sú rosiglitazón a glimepirid. Tablety Avaglimu sa dodávajú v rôznych silách. Každá tableta obsahuje buď: 4 mg, alebo 8 mg rosiglitazónu a 4 mg glimepiridu.

Ďalšie zložky sú: sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), hypromelóza (E464), mikrokryštalická celulóza (E460), monohydrát laktózy, magnéziumstearát, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, čierny a/alebo červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Avaglim a obsah balenia

Avaglim 4 mg/4 mg tablety sú ružové, zaoblené tablety trojuholníkového tvaru označené „gsk“ na jednej a „4/4“ na druhej strane.

Avaglim 8 mg/4 mg tablety sú červené, zaoblené tablety trojuholníkového tvaru označené „gsk“ na jednej a „8/4“ na druhej strane.

Tablety sa dodávajú v blisteroch obsahujúcich 14, 28, 56, 84 a 112 filmom obalených tabliet.

Vo Vašej krajine nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia alebo sily tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Veľká Británia.

Výrobca: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španielsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.
