

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 4 mg rosiglitazon samt 4 mg glimepirid.

Hjälpämne:

- innehåller laktos (cirka 104 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, rundad, triangulär tablett, präglad ”gsk” på ena sidan och ”4/4” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVAGLIM är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, som inte uppnått tillräcklig glykemisk kontroll med optimal dosering av en sulfonureid i monoterapi och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikation eller intolerans.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med AVAGLIM ska avpassas individuellt för varje patient. Innan behandling med AVAGLIM påbörjas ska en lämplig klinisk bedömning av risken att utveckla hypoglykemi göras (se avsnitt 4.4).

AVAGLIM ska tas en gång dagligen strax före eller tillsammans med måltid (vanligtvis med dagens första huvudmål). Om en dos glöms bort ska inte följande dos höjas.

Patienter som inte har uppnått tillräcklig glykemisk kontroll av glimepirid i monoterapi (vanligen 4 mg). Samtidig användning av de båda substanserna bör övervägas innan patienten byter till AVAGLIM. Byte direkt från glimepirid i monoterapi till AVAGLIM kan övervägas när det är kliniskt lämpligt. Vanlig startdos är rosiglitazon 4 mg plus glimepirid 4 mg en gång dagligen (givet som en tablett AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Patienter som inte uppnått glykemisk kontroll vid minst halva maximala dosen av en annan sulfonureid i monoterapi (utom klorpropamid, se avsnitt 4.4). Rosiglitazon 4 mg bör ges samtidigt med den dos sulfonureid som patienten redan tar. När glykemisk kontroll har uppnåtts med dessa doser kan behandling med AVAGLIM påbörjas med en dos om 4 mg rosiglitazon/4 mg glimepirid en gång dagligen.

AVAGLIM kan användas för att ersätta behandling med en sulfonureid och rosiglitazon vid etablerad oral dubbelterapi under förutsättning att patienten erhållit minst halva maximala dosen sulfonureid.

Vid behov kan dosen rosiglitazon höjas efter 8 veckor. Maximal rekommenderad dygnsdos är 8 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid (givet som en tablett AVAGLIM 8 mg/4 mg en gång dagligen). En

doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag bör ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se 4.4 och 4.8).

Om symtom på hypoglykemi uppstår ska patienten återgå till behandling med de båda läkemedlen var för sig och dosen glimepirid justeras.

Äldre

Med anledning av potentiellt nedsatt njurfunktion bör äldre patienter hållas under noggrann medicinsk uppsikt då det kan föreligga en ökad benägenhet att utveckla hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 80 ml/min):

- Patienter som behandlas med annan sulfonureid än glimepirid och som övergår till AVAGLIM kan löpa ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Lämplig monitorering av patienten rekommenderas.

AVAGLIM är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

AVAGLIM är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Barn och ungdomar

AVAGLIM rekommenderas inte till barn under 18 år eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

4.3 Kontraindikationer

AVAGLIM är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot rosiglitazon, glimepirid, andra sulfonureider, sulfonamider eller mot något hjälpämne
- hjärtsvikt eller anamnes på hjärtsvikt (NYHA klass I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, non-STEMI och STEMI) (se avsnitt 4.4)
- nedsatt leverfunktion
- kraftigt nedsatt njurfunktion, d v s kreatininclearance lägre än 30 ml/min (inklusive dialys)
- insulinberoende diabetes
- ketoacidosis eller diabeteskoma.

4.4 Varningar och försiktighet

AVAGLIM är inte indicerat för användning i kombination med metformin och bör därför inte användas vid peroral trippelterapi.

Nedanstående uppgifter avser AVAGLIM eller de två enskilda aktiva substanserna (rosiglitazon och glimepirid).

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med AVAGLIM kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi (se avsnitt 4.8).

Patienter som står på kombinationen rosiglitazon och klorpropamid bör inte byta till AVAGLIM eftersom klorpropamid har en lång halveringstid, vilket kan öka risken för hypoglykemi. Om riskfaktorer för hypoglykemi föreligger (såsom njursvikt, låg kroppsvikt, undernäring, samtidig användning av vissa läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om patientens livsstil förändras) kan det vara nödvändigt att återgå till behandling med rosiglitazon och glimepirid var för sig och titrera ned dosen glimepirid. Vid stressituationer (t ex olycksfall, operation, infektion) bör ett byte till insulin övervägas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Tiazolidindioner kan orsaka vätskeretention, vilket skulle kunna förvärra eller utlösa tecken eller symtom på hjärtsvikt. Rosiglitazon kan orsaka dosberoende vätskeretention. Vätskeretention som möjlig bidragande orsak till viktökning ska bedömas individuellt eftersom snabb och uttalad viktökning i mycket sällsynta fall har rapporterats som ett tecken på vätskeretention. Alla patienter ska därför monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin, löper risk för hjärtsvikt eller har minskad hjärtkapacitet. Behandlingen med rosiglitazon ska avbrytas om hjärtstatus försämras.

Hjärtsvikt rapporterades mer frekvent hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Ödem och hjärtsvikt rapporterades också mer frekvent hos äldre patienter och hos patienter med lätt till måttlig njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter över 75 år på grund av begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp. Eftersom både NSAID-läkemedel och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling öka risken för ödem.

Kombination med insulin

En ökad incidens av hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar när rosiglitazon använts i kombination med insulin. Eftersom insulin och rosiglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem och ischemisk hjärtsjukdom. Insulin bör endast i undantagsfall läggas till pågående rosiglitazonbehandling och patienten bör då följas upp noggrant.

Myokardischemi

En retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier tyder på att behandling med rosiglitazon kan vara associerat med en ökad risk för myokardiella ischemiska händelser. Men i sin helhet är tillgängliga data beträffande risken för kardiell ischemi inte konklusiva (se avsnitt 4.8). Det finns begränsade kliniska studiedata på patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller perifer arteriell sjukdom. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas därför inte rosiglitazon till dessa patienter, särskilt inte till dem med symtom på myokardischemi.

Akut koronart syndrom (ACS)

Patienter med akut koronart syndrom har inte studerats i kontrollerade kliniska studier med rosiglitazon. Med tanke på den eventuella risken att utveckla hjärtsvikt hos dessa patienter ska rosiglitazonbehandling inte påbörjas hos patienter med akut koronarsjukdom och behandling bör avbrytas under den akuta fasen (se avsnitt 4.3).

Monitorering av leverfunktionen

Under den uppföljning som skett sedan introduktionen av rosiglitazon på marknaden, har enstaka fall av hepatocellulär dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Erfarenheten av behandling med rosiglitazon hos patienter med förhöjda leverenzymmer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) är begränsad. Leverenzymmer ska därför kontrolleras hos alla patienter innan behandling med AVAGLIM påbörjas och därefter regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med AVAGLIM ska inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymnivåer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) eller om några andra tecken på leversjukdom föreligger. Om ALAT-nivåerna ökar till >3X det övre normalvärdet under behandlingen, ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3X det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärter, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med AVAGLIM avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Ögon

Fall av nydebuterat eller förvärrat makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats efter godkännandet för försäljning av tiazolidindioner inklusive rosiglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidig förekomst av perifer ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar försämrad synskärpa ska

förskrivaren vara uppmärksam på risken för makulaödem och lämplig remiss till ögonläkare övervägas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 80 ml/min) kan ha en ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4). Monitorering av patienten rekommenderas.

Premenopausala och anovulatoriska kvinnor

Premenopausala kvinnor har behandlats med rosiglitazon i kliniska studier. Trots att hormonell obalans har konstaterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3), har inga betydelsefulla biverkningar förknippade med menstruella störningar observerats. Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p g a insulinresistens. Patienten bör göras uppmärksam på risken för graviditet (se avsnitt 4.6).

Viktökning

I kliniska prövningar med rosiglitazon har dosrelaterad viktökning observerats. Viktökningen var större när rosiglitazon användes i kombination med insulin. Viktutvecklingen ska därför följas noggrant eftersom den kan bero på vätskeretention, vilket kan associeras med hjärtsvikt.

Monitorering av blodstatus

En dosrelaterad minskning av hemoglobinnivåerna kan förekomma vid behandling med rosiglitazon. Hos patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart föreligger en förhöjd risk för anemi under behandling med AVAGLIM.

Regelbunden kontroll av blodstatus (särskilt leukocyter och trombocyter) ska utföras under behandling med AVAGLIM.

Behandling med sulfonureider till patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD)-brist kan orsaka hemolytisk anemi. Eftersom glimepirid kemiskt sett tillhör gruppen sulfonureider bör försiktighet iaktas hos patienter med G6PD-brist och en alternativ behandling utan sulfonureider bör övervägas.

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon (se avsnitt 4.8). En majoritet av frakturerna har inträffat på de övre extremiteterna och distala nedre extremiteterna. Hos kvinnor noterades denna ökade incidens efter första behandlingsåret och kvarstod under långtidsbehandling. Risken för frakturer ska beaktas vid omhändertagande av patienter, särskilt kvinnor, som behandlas med rosiglitazon.

Samtidig användning av andra läkemedel

Rosiglitazon ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP 2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glimepirid ska användas med försiktighet vid samtidigt intag av CYP 2C9-hämmare (t ex flukonazol) eller -inducerare (se avsnitt 4.5). Glykemisk kontroll ska monitoreras noggrant. Ändring av dosen AVAGLIM inom det rekommenderade dosintervallet eller ändring i diabetesbehandlingen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Laktosintolerans

AVAGLIM tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier avseende AVAGLIM har utförts. Däremot har inte samtidig användning av de båda aktiva substanserna, i kliniska studier och i omfattande klinisk användning, resulterat i några oväntade interaktioner. Nedanstående uppgifter avspeglar tillgänglig information för de enskilda aktiva substanserna (rosiglitazon och glimepirid).

Rosiglitazon

In vitro-studier har visat att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP 2C8 och endast till en mindre del via CYP 2C9.

Kliniskt signifikanta interaktioner med CYP 2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en CYP 2C8-hämmare) resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Eftersom det finns en förhöjd risk för dosrelaterade biverkningar kan en sänkning av rosiglitazondosen behövas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av rosiglitazon och rifampicin (en CYP 2C8-inducerare) resulterade i en 66%-ig minskning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Det kan inte uteslutas att andra inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesört) också kan påverka exponeringen för rosiglitazon. Rosiglitazondosen kan behöva höjas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidigt intag av rosiglitazon och de perorala antidiabetesmedlen metformin, glimepirid, glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP 2C9-substratet warfarin, CYP 3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

Glimepirid

Vid samtidigt intag av glimepirid och vissa andra läkemedel kan både oönskad ökning och minskning av den hypoglykemiska effekten av glimepirid inträffa. Av detta skäl ska andra läkemedel endast intas med läkarens vetskap (eller förskrivning).

Glimepirid metaboliseras via cytokrom P450 2C9 (CYP 2C9). Det är känt att dess metabolism påverkas av samtidig administrering av CYP 2C9-inducerare (t ex rifampicin) eller -hämmare (t ex flukonazol).

Resultat från en interaktionsstudie *in vivo* (rapporterad i litteratur) visar att flukonazol, en av de mest potenta CYP 2C9-hämmarna, ökar AUC för glimepirid tvåfaldigt.

Baserat på erfarenheter av glimepirid och andra sulfonureider kan följande interaktioner nämnas.

Potentiering av den blodglukossänkande effekten, och därmed i vissa fall hypoglykemi, kan inträffa då något av följande läkemedel tas, t ex:

fenylbutazon, azapropazon och oxyfenbutazon
insulin och perorala antidiabetika
metformin
salicylater och p-aminosalicylsyra
anabola steroider och manliga könshormoner
kloramfenikol
kumarinantikoagulantia
fenfluramin
fibrater
ACE-hämmare
fluoxetin
allopurinol
sympatolytika
cyclo-, tro- och ifosfamider

sulfinpyrazon
vissa långverkande sulfonamider
tetracykliner
MAO-hämmare
kinolonantibiotika
probenecid
mikonazol
pentoxifyllin (höga doser parenteralt)
tritoqualin
flukonazol

Minskning av den blodglukossänkande effekten, och därmed ökade blodglukosnivåer, kan inträffa då något av följande läkemedel tas, t ex:

östrogener och gestagener
saluretika, tiaziddiuretika
tyroideastimulerande medel, glukokortikoider
fentiazinderivat, klorpromazin
adrenalin och sympatomimetika
nikotinsyra (höga doser) och nikotinsyraderivat
laxantia (långtidsanvändning)
fentytoin, diazoxid
glukagon, barbiturater och rifampicin
acetazolamid

H₂-antagonister, betablockerare, klonidin och reserpin kan antingen potentiera eller reducera den blodsockersänkande effekten av sulfonureider.

Under inverkan av sympatolytika såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin kan tecken på adrenerg motreglering av hypoglykemin minska eller utebli.

Intag av alkohol kan förstärka eller försvaga den blodsockersänkande effekten av glimepirid på ett oförutsägbart sätt.

Glimepirid kan antingen förstärka eller försvaga effekterna av kumarinderivat.

4.6 Graviditet och amning

För AVAGLIM saknas kliniska data från behandling av gravida eller ammande kvinnor. Även prekliniska data saknas.

Rosiglitazon har rapporterats passera placenta hos människa och har påvisats i fostervävnad. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med de enskilda aktiva substanserna (rosiglitazon och glimepirid) saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

AVAGLIM ska därför inte användas under graviditet. Istället rekommenderas användning av insulin. Om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandling med AVAGLIM avbrytas.

Både rosiglitazon och glimepirid har påvisats i bröstmjölk hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till exponering för läkemedlen hos det ammade barnet. AVAGLIM ska därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Emellertid bör risk för hypoglykemi beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra aktiviteter som kräver omdömesförmåga, liksom motorisk och kognitiv förmåga (t ex vid framförande av fordon).

4.8 Biverkningar

Nedan presenteras biverkningarna för var och en av substanserna i AVAGLIM. En biverkning för den fasta kombinationen nämns bara om den inte har setts för endera av substanserna i AVAGLIM eller om den har förekommit i en högre frekvens än vad som är angivet för en enskild substans.

AVAGLIM

Data från dubbelblinda studier bekräftar att säkerhetsprofilen vid samtidig behandling med rosiglitazon och glimepirid är jämförbar med de kombinerade biverkningsprofilerna för de båda läkemedlen. Även begränsade data för AVAGLIM överensstämmer med denna kombinerade biverkningsprofil.

Rosiglitazon

Data från kliniska prövningar

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart. Frekvensklassificeringen baserad på erfarenhet från kliniska prövningar överensstämmer inte nödvändigtvis med biverkningsfrekvensen i normal klinisk praxis. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 1 anger biverkningar som rapporterats från en sammanställning av kliniska studier på över 5 000 rosiglitazonbehandlade patienter. Inom varje organsystem anges biverkningarna i tabellen i fallande frekvens för rosiglitazon som monoterapi. Inom varje frekvensklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser rapporterade från kliniska prövningar med rosiglitazon

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim	
	Rosiglitazon i monoterapi	Rosiglitazon i kombination med en sulfonureid
Blodet och lymfsystemet		
anemi	Vanlig	Vanlig
leukopeni		Vanlig
trombocytopeni		Vanlig
Metabolism och nutrition		
hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig
hypertriglyceridemi	Vanlig	Vanlig
hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig
viktökning	Vanlig	Vanlig
ökad aptit	Vanlig	Mindre vanlig
hypoglykemi		Mycket vanlig
Centrala och perifera nervsystemet		
yrsel*		Vanlig
Hjärtat		
hjärtsvikt ²		Vanlig
kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig
Magtarmkanalen		
förstoppning	Vanlig	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
ödem	Vanlig	Mycket vanlig

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa händelser är ”vanliga”, baserat på data från placebogrupporna i kliniska prövningar.

¹Hyperkolesterolemi rapporterades hos upp till 5,3% av patienterna som behandlades med rosiglitazon (peroral mono- eller dubbelterapi). De förhöjda totalkolesterolnivåerna var förenade med ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

²En ökad incidens av hjärtsvikt observerades när rosiglitazon gavs som tillägg till behandlingsregimer innefattande en sulfonureid (antingen som dubbel- eller trippelterapi) och föreföll vara högre vid 8 mg rosiglitazon jämfört med 4 mg (sammanlagd daglig dos). Incidensen av hjärtsvikt var 2,4% vid kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon som tillägg till pågående insulinbehandling) jämfört med 1,1% med enbart insulin. Dessutom visade en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II, en försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogruppen.

³Vid en retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier var den totala incidensen händelser som kan ha samband med kardiell ischemi högre för behandlingsregimer med rosiglitazon jämfört med placebo och aktiv kontroll i kombination (2,00% jämfört med 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% konfidensintervall (KI) 1,004-1,69)]. Denna risk ökade när rosiglitazon gavs som tillägg till pågående insulinbehandling och hos patienter som behandlades med nitrater för känd ischemisk hjärtsjukdom. I en uppdatering till denna retrospektiva analys som inkluderade ytterligare 10 studier som uppfyllde inklusionskriterierna, men som inte var tillgängliga vid tidpunkten för den ursprungliga analysen, framkom att den sammanlagda incidensen för typiska händelser associerade med kardiell ischemi inte skilde sig statistiskt mellan rosiglitazoninnehållande behandlingsregimer, 2,21%, och en kombination av aktiva och placebo behandlingar, 2,08 % [HR 1,098 (95% KI 0,809 – 1,354)]. I en prospektiv kardiovaskulär outcome-studie (medeluppföljningstid 5,5 år) var de primära effektmåttan död eller sjukhusvård på grund av kardiovaskulära händelser likvärdiga mellan rosiglitazon och annan aktiv behandling [HR 0,99 (95% KI 0,85 – 1,16)]. Två andra prospektiva, randomiserade, kontrollerade långtidsstudier (9,620 patienter, studietid >3 år i varje studie) som jämför rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesmedel eller placebo har inte kunnat bekräfta eller utesluta den potentiella risken för kardiell ischemi. Tillgängliga data vad gäller risk för kardiell ischemi är ej konklusiva.

⁴Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon. I en monoterapi studie var incidensen hos kvinnor som fått rosaglitazon 9,3% (2,7 patienter per 100 patientår) mot 5,1% (1,5 patienter per 100 patientår) för metformin eller 3,5% (1,3 patienter per 100 patientår) för glibenklamid. I en annan långtidsstudie var det en ökad incidens av benfrakturer hos patienter i den kombinerade rosaglitazongruppen jämfört med kontrollgruppen som fick aktiv behandling [8,3% mot 5,3%, risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 - 1,97)]. Risken för frakturer verkade vara högre för kvinnor jämfört med kontrollgruppen [11,5% mot 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 - 2,41), än för män jämfört med kontrollgruppen [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 - 1,77)]. Ytterligare data krävs för att avgöra om det finns en förhöjd risk för frakturer hos män efter en längre uppföljningsperiod. Majoriteten av frakturerna inträffade i de övre extremiteterna och de distala nedre extremiteterna (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda kliniska provningar var incidensen av ALAT-stegringar, >3X den övre normalgränsen, densamma för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureid). Incidensen av alla biverkningar avseende lever och gallvägar var <1,5% i samtliga behandlingsgrupper och jämförbar med placebo. Sällsynta fall av förhöjda leverenzymerna och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats efter introduktion på marknaden. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats, men något orsakssamband har inte kunnat fastställas.

Data insamlad efter godkännandet för försäljning

Förutom de biverkningar som identifierats från kliniska provningar har de biverkningar som anges i tabell 2 rapporterats från användning av rosiglitazon efter marknadsföringsgodkännandet. Frekvenserna definieras som: sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\,000$ inklusive enskilda rapporter).

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning av rosiglitazon

Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	
snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
Immunsystemet (se Hud och subkutan vävnad)	
anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Ögon	
Makulaödem	Sällsynt
Hjärtat	
hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
Lever och gallvägar	
leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad (se Immunsystemet)	
Angioödem	Mycket sällsynt
hudreaktioner (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt

⁵Sällsynta fall av förhöjda leverenzym⁵ och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Glimepirid

Data från kliniska prövningar och data insamlad efter godkännandet för försäljning

Tabell 3 anger biverkningar utifrån organsystem och frekvens baserat på erfarenheten av glimepirid och andra sulfonureider. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\,000$ inklusive enskilda rapporter).

Tabell 3. Biverkningsfrekvenser för glimepirid rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning

Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	
Agranulocytos	Sällsynt
Granulocytopeni	Sällsynt
Pancytopeni	Sällsynt
hemolytisk anemi	Sällsynt
Trombocytopeni	Sällsynt
Leukopeni	Sällsynt
Erytrocytopeni	Sällsynt
Immunsystemet⁶	
allergisk vaskulit	Mycket sällsynt
överkänslighetsreaktioner ⁷	Mycket sällsynt
Metabolism och nutrition	
hypoglykemi ⁸	Mycket vanlig
Magtarmkanalen	
Kräkning	Mycket sällsynt
Diarré	Mycket sällsynt
Illamående	Mycket sällsynt
Buksvullnad	Mycket sällsynt
Buksmärtor	Mycket sällsynt
Uppkördhet	Mycket sällsynt
Lever och gallvägar⁹	
hepatit ¹⁰	Mycket sällsynt
nedsatt leverfunktion (t ex med kolestas och ikterus)	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad¹¹	
Ljusöverkänslighet	Mycket sällsynt
Undersökningar	
minskning av serumnatrium	Mycket sällsynt

⁶Korsallergi med sulfonureider, sulfonamider och liknande substanser är möjlig.

⁷Milda överkänslighetsreaktioner kan utvecklas till allvarliga sådana med dyspné, blodtrycksfall och ibland chock.

⁸Baserat på vad som är känt om andra sulfonureider kan hypoglykemi vara långvarig.

I sällsynta fall kan hypoglykemi inträffa omedelbart, vara allvarlig och inte alltid lätt att avhjälpa.

⁹Förhöjda leverenzymvärden kan uppträda.

¹⁰Hepatit kan utvecklas till leversvikt.

¹¹Överkänslighetsreaktioner i huden såsom klåda, utslag och urtikaria kan uppträda.

Övergående synstörningar kan uppträda, speciellt i början av behandlingen, på grund av förändringar i blodsockernivåerna.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering av AVAGLIM har rapporterats.

Data beträffande överdosering av rosiglitazon hos människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i orala engångsdoser upp till 20 mg, vilket tolererades väl.

Överdoser av sulfonureider, inklusive glimepirid, kan orsaka livshotande hypoglykemi. Denna kan kvarstå 12 till 72 timmar och kan återkomma efter en initial förbättring. Symtom kan dröja upp till 24 timmar efter intag. Observation på sjukhus rekommenderas.

I händelse av överdosering rekommenderas lämplig understödande behandling beroende på patientens kliniska tillstånd. Rosiglitazon och glimepirid är båda starkt proteinbundna och förväntas inte elimineras via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD04

AVAGLIM består av en kombination av två antidiabetika med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: rosiglitazonmaleat som tillhör gruppen tiazolidindioner och glimepirid som tillhör gruppen sulfonureider. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och sulfonureider främst genom att stimulera insulinfrisättningen från fungerade β -celler i pankreas. En studie där AVAGLIM jämfördes med rosiglitazon eller glimepirid i monoterapi visade att den glykemiska kontrollen gradvis ökade vid kombinationsbehandling jämfört med behandling i monoterapi. Inga nya säkerhetsuppgifter observerades. I det kliniska prövningsprogrammet som ligger till grund för denna kombinationsbehandling ingår enbart jämförelser mellan rosiglitazon plus glimepirid och glimepirid som monoterapi och inte monoterapi med andra sulfonureider.

Rosiglitazon

Rosiglitazon är en selektiv agonist som binds till nukleärreceptorn PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) och tillhör en grupp antidiabetika som benämns tiazolidindioner. Rosiglitazon sänker glukosnivåerna genom att minska insulinresistensen i fettvävnad, skelettmuskel och lever.

Rosiglitazons antihyperglykemiska effekt har visats i ett flertal djurmodeller för typ 2-diabetes. Dessutom bevarade rosiglitazon β -cellsfunktionen, vilket visats genom en ökning av pankreas öcellsmassa samt insulininnehåll, och förhindrade utvecklingen av hyperglykemi i djurmodeller för typ 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerade inte pankreas insulinsekretion och framkallade inte heller hypoglykemi hos råttor och möss. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat), som binder med hög affinitet till den lösliga humana PPAR γ -receptorn, var relativt potent i ett glukostoleranstest på obesa möss. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte helt klarlagd.

Kliniska prövningar har visat att den glukossänkande effekten av rosiglitazon inträder gradvis med en i det närmaste maximal reduktion av fastevärdet för plasmaglukos (FPG) efter cirka 8 veckors behandling. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med en reduktion av både fastevärden och postprandiell glukosnivå.

Behandling med rosiglitazon var förenad med viktökning. I mekanismstudier har viktökningen främst visat sig bero på ökat subkutant fett med minskat visceralt och intrahepatiskt fett.

I överensstämmelse med verkningsmekanismen minskar rosiglitazon insulinresistensen och förbättrar bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med en

signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda men komplementära verkningsmekanismer resulterar kombinationsbehandling med rosiglitazon och en sulfonureid eller metformin i additiva effekter avseende glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes.

I studier på upp till tre år resulterade behandling med rosiglitazon, givet en eller två gånger dagligen, i en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt noterades hos överviktiga patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie med rosiglitazon har inte slutförts, varför de långsiktiga fördelar som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll inte har visats.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) är en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie med en behandlingstid på 4-6 år (medianvärde 4 år) där rosiglitazondoser på 4-8 mg/dag jämfördes med metformin (500-2000 mg/dag) och glibenklamid (2,5-15 mg/dag) hos 4351 läkemedelsnaiva försökspersoner nyligen diagnostiserade (≤ 3 år) med typ 2 diabetes. I studien (upp till 72 månaders behandling) minskade behandling med rosiglitazon signifikant risken för monoterapisvikt (FPG $> 10,0$ mmol/L) med 63% jämfört med glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) och med 32% jämfört med metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85). Detta ger en kumulativ incidens avseende behandlingssvikt på 10,3% för rosiglitazon, 14,8% för metformin och 23,3% för glibenklamid. Totalt avbröt 43%, 47% och 42% av försökspersonerna studien i respektive rosiglitazon-, glibenklamid- och metformingrupp av annan anledning än monoterapisvikt. Effekten av dessa fynd på sjukdomsutveckling, mikrovaskulära- eller makrovaskulära förändringar har inte fastställts (se avsnitt 4.8). De i studien observerade biverkningarna var jämförbara med den kända biverkningsprofilen för varje enskild behandling, inkluderande kontinuerlig viktuppgång med rosiglitazon. En förhöjd incidens benfrakturer sågs dessutom hos kvinnor med rosiglitazon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RECORD-studien (Rosaglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4 447 patienter), öppen, prospektiv, kontrollerad studie (medeluppföljningstid 5,5 år) där patienter med typ-2 diabetes med bristande behandlingskontroll med metformin eller sulfonureid blev randomiserade till tillägg av rosiglitazon till metformin eller sulfonureid. Medelvärdet för tiden dessa patienter hade haft diabetes var ca 7 år. Det primära effektmåttet bedömdes oberoende och var sjukhusvård på grund av kardiovaskulär händelse (vilket inkluderade sjukhusvård för hjärtsvikt) eller kardiovaskulär död. Genomsnittliga slutdoser efter randomiserad terapi visas i följande tabell.

Randomiserad terapi†	Genomsnittlig (SD) dos efter randomiserad terapi
Rosiglitazon (antigen SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonureid (tidigare metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

*Liknande relativt effektiv dos (d.v.s. ungefär halva maximala dosen) för en annan sulfonureid (glibenklamid och glicazid).

†Patienter som tog bestämd behandling som randomiserats i kombination med korrekt tidigare terapi och med värderbara data.

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende bedömda primära effektmåttet (321/2 220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2 227) (HR 0,99, CI 0,85–1,16) observerades, vilket uppfyller det fördefinierade "non-inferiority" kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p=0,02$). HR och KI för de viktigaste sekundära effektmåtten var: död oavsett orsak (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulär död, akut hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulär död (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akut hjärtinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) och stroke (HR 0,72, KI 0,49-1,06). En sub-studie vid 18 månader visade att rosiglitazon i kombination med metformin eller en sulfonureid inte gav sämre resultat än kombinationen av sulfonureid plus metformin vad gäller sänkning av HbA1c. I den slutliga analysen vid 5 år observerades en justerad medelsänkning med 0,14 % från baslinjen av HbA1c för patienter med tillägg av rosiglitazon till metformin jämfört med en ökning på 0,17 % för patienter med tillägg av sulfonureid till metformin under behandling med randomiserade kombinationsterapier ($p<0,0001$ för

behandlingskillnaden). En justerad medelsänkning med 0,24 % av HbA1c sågs för patienter som fick tillägg av rosiglitazon till sulfonureid jämfört med en sänkning av HbA1c på 0,10 % för patienter som fick tillägg av metformin till sulfonureid, ($p < 0,0083$ för behandlingskillnaden). Det fanns en signifikant ökning av hjärtsvikt (dödlig och icke dödlig) (HR 2,10, KI 1,35–3,27) och benfrakturer (Risk Ratio 1,57, KI 1,26–1,97) i rosiglitazoninnehållande behandlingarna jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (Se avsnitt 4.4 och 4.8). Totalt 564 patienter uteblev från kardiovaskulär uppföljning vilket motsvarades av 12,3% av rosiglitazonpatienterna och 13% av patienterna i kontrollpatienterna; motsvarande 7,2% av förlorade patientår för uppföljning av kardiovaskulära händelser och 2,0% av förlorade patientår för uppföljning av död oavsett orsak.

Glimepirid

Glimepirid är ett peroralt antidiabetikum som tillhör gruppen sulfonureider. Det används vid icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Glimepirid utövar sin huvudsakliga effekt genom att stimulera insulinfrisättningen från beta-cellerna i pankreas. I likhet med andra sulfonureider är effekten baserad på ett förbättrat svar på glukosstimulering i beta-cellerna i pankreas. Såsom antagits för övriga sulfonureider tycks glimepirid även ha uttalade extrapankreatiska effekter.

Sulfonureider reglerar insulinfrisättningen genom att stänga ATP-känsliga kaliumkanaler i beta-cellernas membran. Stängningen av kaliumkanalerna inducerar en depolisering av beta-cellerna, vilket i sin tur leder till att kalciumkanalerna öppnas och flödet av kalcium in i cellerna ökar. Detta leder till insulinfrisättning genom exocytos.

Glimepirid binds med hög utbyteshastighet till ett protein i beta-cellens membran, som står i förbindelse med de ATP-känsliga kaliumkanalerna. Bindningsstället skiljer sig från övriga sulfonureiders.

Extrapankreatiska effekter inkluderar t ex en förbättring av den perifera vävnadens känslighet för insulin och en minskning av leverns insulinupptag.

Glimepirid ökar mycket snabbt antalet aktiva glukotransportmolekyler i muskel- och fettcellernas plasmamembraner, vilket leder till stimulering av glukosupptaget.

Glimepirid ökar aktiviteten av glykosyl-fosfatidylinositol-specifikt fosfolipas C, vilket kan vara korrelerat till den substansinducerade lipogenesen och glykogenesen i isolerade muskel- och fettceller. Glimepirid hämmar hepatisk glukosproduktion genom att öka den intracellulära koncentrationen av fruktos-2,6-bisfosfat, vilket i sin tur hämmar glukoneogenesen.

Minsta effektiva orala dos är cirka 0,6 mg. Effekten av glimepirid är dosberoende och reproducerbar. Det fysiologiska svaret på akut fysisk aktivitet, innebärande reducerad insulinsekretion, kvarstår under tillförsel av glimepirid.

Det föreligger ingen signifikant skillnad i effekt oavsett om läkemedet ges 30 minuter före eller omedelbart före måltid. Hos diabetiker kan en dos dagligen ge god metabolisk kontroll under 24 timmar. Även om hydroxymetabolismen förorsakade en liten men signifikant minskning av serumglukos, svarar denna endast för en mindre del av den totala läkemedelseffekten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AVAGLIM

Perorala engångsdoser av glimepirid till 14 vuxna friska försökspersoner hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken av rosiglitazon vid steady state. Vid upprepad dosering av rosiglitazon under åtta dagar hos vuxna friska försökspersoner observerades ingen kliniskt signifikant minskning av AUC eller $C_{\max}$ för glimepirid.

I en bioekvivalensstudie där en engångsdos av kombinationstabletten 4 mg/4 mg gavs under fasta, var AUC och $C_{\max}$ för rosiglitazon och AUC för glimepirid bioekvivalent med samtidig administrering av 4 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid.

Vid intag av kombinationstabletten rosiglitazon-glimepirid 4 mg/4 mg med föda var absorptionshastigheten och -graden likvärdig med samtidig administrering av 4 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid. Administrering av kombinationstabletten 4 mg/4 mg med föda ökade exponeringen för glimepirid jämfört med vad som observerades vid administrering under fasta. AUC_{0-12} , AUC_{0-inf} och C_{max} ökade med i genomsnitt 30%, 19% respektive 55% för glimepirid. För rosiglitazon minskade C_{max} med cirka 32% tillsammans med föda.

AUC och C_{max} för glimepirid ökade proportionellt med dosen efter administrering av rosiglitazon-glimepirid i doserna 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg och 4 mg/4 mg.

Följande uppgifter avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda komponenterna i AVAGLIM.

Rosiglitazon

Absorption

Efter en peroral dos av 4 mg eller 8 mg rosiglitazon är den absoluta biotillgängligheten cirka 99%. Maximal plasmakoncentration föreligger cirka 1 timme efter intag. Plasmakoncentrationen är i stort sett proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

Födointag förändrar inte den totala exponeringen för rosiglitazon (AUC). Däremot observerades en mindre reduktion av C_{max} (cirka 20 till 28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) jämfört med dosering vid fasta. Dessa små skillnader är inte kliniskt signifikanta och det är därför inte nödvändigt att administrera rosiglitazon vid någon särskild tidpunkt i förhållande till måltid. Absorptionen av rosiglitazon påverkas inte av en ökning av magsaftens pH.

Distribution

Distributionsvolymen för rosiglitazon är cirka 14 liter hos friska försökspersoner. Rosiglitazon binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8%). Bindningsgraden påverkas inte av koncentration eller ålder. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Metabolism

Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför ingen oförändrad modersubstans utsöndras. Metabolismen sker huvudsakligen genom N-demetylering och hydroxylering följt av konjugering med sulfat och glukuronsyra. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) betydelse för den antidiabetiska effekten av rosiglitazon är inte helt klarlagd hos människa och det kan inte uteslutas att metaboliten kan bidra till effekten. Detta innebär emellertid inga risker för den patientgrupp, inklusive subpopulationer, för vilken behandlingen är avsedd eftersom nedsatt leverfunktion är kontraindicerat och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter liksom patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP 2C8 och till en liten del av CYP 2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A av rosiglitazon *in vitro* är sannolikheten låg för betydelsefulla metabola interaktioner med substanser som metaboliseras av de nämnda P450-enzymerna. Rosiglitazon uppvisade en måttlig hämning av CYP 2C8 (IC_{50} 18 μ M) och en låg hämning av CYP 2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro*. En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP 2C9-substrat *in vivo*.

Eliminering

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3 till 4 timmar. Det finns inget som tyder på en oväntad ackumulering av rosiglitazon vid dosering en eller två gånger dagligen. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen och cirka 2/3 av dosen elimineras denna väg medan eliminering via faeces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller faeces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är cirka 130 timmar, vilket indikerar att elimineringen av metaboliter är mycket långsam. Efter upprepade

dosering kan ackumulering av metaboliter i plasma förväntas, särskilt av huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) för vilken en åttafaldig ackumulering förväntas.

Glimepirid

Absorption

Efter oral administrering absorberas glimepirid fullständigt (100%) från magtarmkanalen. Studier avseende peroral tillförsel, engångsdoser till friska försökspersoner och upprepade doser till patienter med typ 2 diabetes mellitus, visar en betydande absorption av glimepirid 1 timme efter administrering och att $C_{\max}$ uppnås efter cirka 2,5 timmar. Det föreligger ett linjärt förhållande mellan dos och både $C_{\max}$ och AUC.

Distribution

Efter intravenös administrering hos friska försökspersoner var distributionsvolymen 8,8 liter (113 ml/kg) och totalt clearance 47,8 ml/min. Proteinbindningen var högre än 99,5%.

Metabolism

Efter både intravenös och oral administrering metaboliseras glimepirid fullständigt via oxidativ biotransformering. De främsta metaboliterna är cyklohexyl-hydroxy-metylderivat (M1) och karboxyderivat (M2). CYP 2C9 har visats vara involverad i biotransformeringen av glimepirid till M1. M1 metaboliseras därefter vidare till M2 via en eller flera cytosoliska enzymer. I djurmodeller uppvisar M1, men inte M2, 1/3 av den farmakologiska aktiviteten jämfört med modersubstansen. Den kliniska betydelsen av den glukossänkande effekten av M1 är oklar.

Eliminering

Halveringstiden för glimepirid är cirka 5 till 8 timmar. När glimepirid märkt med radioaktivt kol gavs oralt, återfanns cirka 60% av den totala radioaktiviteten i urinen som insamlats under sju dagar. M1 (dominerande) och M2 stod för 80% till 90% av det som återfanns i urinen. Cirka 40% av den totala radioaktiviteten återfanns i faeces och M1 and M2 (dominerande) stod för omkring 70% av det som återfanns i faeces. Ingen modersubstans återfanns i urin eller faeces. Ingen signifikant gallutsöndring av glimepirid eller metaboliten M1 observerades hos patienter efter intravenös tillförsel.

Särskilda patientgrupper

Kön: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade inga uppenbara skillnader i farmakokinetiken av rosiglitazon eller glimepirid mellan kvinnor och män.

Äldre: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade att ålder inte påverkar farmakokinetiken av rosiglitazon eller glimepirid i någon signifikant utsträckning.

Nedsatt leverfunktion: Hos cirrhotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) var obundet $C_{\max}$ och AUC av rosiglitazon 2 till 3 gånger högre än hos friska personer. Den interindividuella variationen var stor med en sjufaldig skillnad i obundet AUC mellan patienter. Inga adekvata farmakokinetiska studier av glimepirid hos patienter med nedsatt leverfunktion har utförts. AVAGLIM ska därför inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av rosiglitazon hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos kroniskt dialysbehandlade patienter med njursvikt. Data saknas för användning av glimepirid hos dialyspatienter (se avsnitt 4.3).

En dositreringsstudie med glimepiriddoser från 1 till 8 mg dagligen under tre månader, hos 16 patienter med typ 2 diabetes mellitus och nedsatt njurfunktion, visade att alla patienter med ett kreatininclearance lägre än 22 ml/min hade adekvat kontroll av blodsockernivåerna med en dos på endast 1 mg dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med kombinationsläkemedlet AVAGLIM. Följande data är resultat från studier som utförts med rosiglitazon och glimepirid var för sig.

Rosiglitazon

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: Ökad plasmavolym med åtföljande sänkning av antalet röda blodkroppar och ökad hjärtvikt. Ökad levervikt, plasma-ALAT (endast hund) och fettvävnad observerades också. Liknande effekter har setts med andra tiazolidindioner.

I reproduktionstoxikologiska studier var administrering av rosiglitazon till råttor under andra halvan av dräktighetsperioden förenad med fosterdöd och försenad fosterutveckling. Dessutom hämmade rosiglitazon östradiol- och progesteronsyntesen i ovarierna och sänkte plasmanivåerna för dessa hormoner. Detta hade en inverkan på både estrus/menstruationscykeln och fertiliteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med rosiglitazon med 200 gånger högre dos än den farmakologiskt aktiva i en djurmodell för familjär adenomatös polypos (FAP) ökade mångfalden av tumörer i kolon. Relevansen av detta fynd är inte känt. Emellertid främjade rosiglitazon differentiering och normalisering av mutagena förändringar i humana koloncancerceller *in vitro*. Dessutom var rosiglitazon inte genotoxiskt i en serie *in vivo*- och *in vitro*-genotoxicitetsstudier. Det sågs inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

Glimepirid

De prekliniska effekterna som observerats inträffade endast vid doser så högt över maximal humandos att någon relevans vid klinisk användning knappast finns, eller så berodde de på substansens farmakodynamiska effekt (hypoglykemi). Detta baseras på gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet. Studier på embryonal fosterutveckling samt pre- och postnatal utveckling visade missbildningar på ögon och skelett, spontanaborter och ökad förekomst av fosterdöd.

Reproduktionstoxikologiska resultat kan hänföras till den farmakodynamiska effekten av glimepirid. Glimepirid utsöndras i bröstmjölk hos råttor. Höga doser till råttor leder till hypoglykemi hos unga råttor som diar (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

4 mg/4 mg

Tablettkärna:

natriumstärkelseglykolat (typ A)
hypromellos (E 464)
mikrokristallin cellulosa (E 460)
laktosmonohydrat
magnesiumstearat

Filmöverdrag:

hypromellos (E 464)
titandioxid (E 171)
makrogol 400
svart järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium).

Förpackningar med 14, 28, 56, 84 och 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

27 juni 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 8 mg rosiglitazon samt 4 mg glimepirid.

Hjälpämne:

- innehåller laktos (cirka 235 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Röd, bikonvex, rundad, triangulär tablett, präglad ”gsk” på ena sidan och ”8/4” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVAGLIM är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, som inte uppnått tillräcklig glykemisk kontroll med optimal dosering av en sulfonureid i monoterapi och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikation eller intolerans.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med AVAGLIM ska avpassas individuellt för varje patient. Innan behandling med AVAGLIM påbörjas ska en lämplig klinisk bedömning av risken att utveckla hypoglykemi göras (se avsnitt 4.4).

AVAGLIM ska tas en gång dagligen strax före eller tillsammans med måltid (vanligtvis med dagens första huvudmål). Om en dos glöms bort ska inte följande dos höjas.

Patienter som inte har uppnått tillräcklig glykemisk kontroll av glimepirid i monoterapi (vanligen 4 mg). Samtidig användning av de båda substanserna bör övervägas innan patienten byter till AVAGLIM. Byte direkt från glimepirid i monoterapi till AVAGLIM kan övervägas när det är kliniskt lämpligt. Vanlig startdos är rosiglitazon 4 mg plus glimepirid 4 mg en gång dagligen (givet som en tablett AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Patienter som inte uppnått glykemisk kontroll vid minst halva maximala dosen av en annan sulfonureid i monoterapi (utom klorpropamid, se avsnitt 4.4). Rosiglitazon 4 mg bör ges samtidigt med den dos sulfonureid som patienten redan tar. När glykemisk kontroll har uppnåtts med dessa doser kan behandling med AVAGLIM påbörjas med en dos om 4 mg rosiglitazon/4 mg glimepirid en gång dagligen.

AVAGLIM kan användas för att ersätta behandling med en sulfonureid och rosiglitazon vid etablerad oral dubbelterapi under förutsättning att patienten erhållit minst halva maximala dosen sulfonureid.

Vid behov kan dosen rosiglitazon höjas efter 8 veckor. Maximal rekommenderad dygnsdos är 8 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid (givet som en tablett AVAGLIM 8 mg/4 mg en gång dagligen). En

doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag bör ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se 4.4 och 4.8).

Om symtom på hypoglykemi uppstår ska patienten återgå till behandling med de båda läkemedlen var för sig och dosen glimepirid justeras.

Äldre

Med anledning av potentiellt nedsatt njurfunktion bör äldre patienter hållas under noggrann medicinsk uppsikt då det kan föreligga en ökad benägenhet att utveckla hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 80 ml/min):

- Patienter som behandlas med annan sulfonureid än glimepirid och som övergår till AVAGLIM kan löpa ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Lämplig monitorering av patienten rekommenderas.

AVAGLIM är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

AVAGLIM är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Barn och ungdomar

AVAGLIM rekommenderas inte till barn under 18 år eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

4.3 Kontraindikationer

AVAGLIM är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot rosiglitazon, glimepirid, andra sulfonureider, sulfonamider eller mot något hjälpämne
- hjärtsvikt eller anamnes på hjärtsvikt (NYHA klass I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, non-STEMI och STEMI) (se avsnitt 4.4)
- nedsatt leverfunktion
- kraftigt nedsatt njurfunktion, d v s kreatininclearance lägre än 30 ml/min (inklusive dialys)
- insulinberoende diabetes
- ketoacidosis eller diabeteskoma.

4.4 Varningar och försiktighet

AVAGLIM är inte indicerat för användning i kombination med metformin och bör därför inte användas vid peroral trippelterapi.

Nedanstående uppgifter avser AVAGLIM eller de två enskilda aktiva substanserna (rosiglitazon och glimepirid).

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med AVAGLIM kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi (se avsnitt 4.8).

Patienter som står på kombinationen rosiglitazon och klorpropamid bör inte byta till AVAGLIM eftersom klorpropamid har en lång halveringstid, vilket kan öka risken för hypoglykemi. Om riskfaktorer för hypoglykemi föreligger (såsom njursvikt, låg kroppsvikt, undernäring, samtidig användning av vissa läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om patientens livsstil förändras) kan det vara nödvändigt att återgå till behandling med rosiglitazon och glimepirid var för sig och titrera ned dosen glimepirid. Vid stressituationer (t ex olycksfall, operation, infektion) bör ett byte till insulin övervägas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Tiazolidindioner kan orsaka vätskeretention, vilket skulle kunna förvärra eller utlösa tecken eller symtom på hjärtsvikt. Rosiglitazon kan orsaka dosberoende vätskeretention. Vätskeretention som möjlig bidragande orsak till viktökning ska bedömas individuellt eftersom snabb och uttalad viktökning i mycket sällsynta fall har rapporterats som ett tecken på vätskeretention. Alla patienter ska därför monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin, löper risk för hjärtsvikt eller har minskad hjärtkapacitet. Behandlingen med rosiglitazon ska avbrytas om hjärtstatus försämras.

Hjärtsvikt rapporterades mer frekvent hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Ödem och hjärtsvikt rapporterades också mer frekvent hos äldre patienter och hos patienter med lätt till måttlig njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter över 75 år på grund av begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp. Eftersom både NSAID-läkemedel och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling öka risken för ödem.

Kombination med insulin

En ökad incidens av hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar när rosiglitazon använts i kombination med insulin. Eftersom insulin och rosiglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem och ischemisk hjärtsjukdom. Insulin bör endast i undantagsfall läggas till pågående rosiglitazonbehandling och patienten bör då följas upp noggrant.

Myokardischemi

En retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier tyder på att behandling med rosiglitazon kan vara associerat med en ökad risk för myokardiella ischemiska händelser. Men i sin helhet är tillgängliga data beträffande risken för kardiell ischemi inte konklusiva (se avsnitt 4.8). Det finns begränsade kliniska studiedata på patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller perifer arteriell sjukdom. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas därför inte rosiglitazon till dessa patienter, särskilt inte till dem med symtom på myokardischemi.

Akut koronart syndrom (ACS)

Patienter med akut koronart syndrom har inte studerats i kontrollerade kliniska studier med rosiglitazon. Med tanke på den eventuella risken att utveckla hjärtsvikt hos dessa patienter ska rosiglitazonbehandling inte påbörjas hos patienter med akut koronarsjukdom och behandling bör avbrytas under den akuta fasen (se avsnitt 4.3).

Monitorering av leverfunktionen

Under den uppföljning som skett sedan introduktion av rosiglitazon på marknaden, har enstaka fall av hepatocellulär dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Erfarenheten av behandling med rosiglitazon hos patienter med förhöjda leverenzymen (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) är begränsad. Leverenzymen ska därför kontrolleras hos alla patienter innan behandling med AVAGLIM påbörjas och därefter regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med AVAGLIM ska inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymnivåer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) eller om några andra tecken på leversjukdom föreligger. Om ALAT-nivåerna ökar till >3X det övre normalvärdet under behandlingen, ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3X det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärter, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med AVAGLIM avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Ögon

Fall av nydebuterat eller förvärrat makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats efter godkännandet för försäljning av tiazolidindioner inklusive rosiglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidig förekomst av perifer ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar försämrad synskärpa ska

förskrivaren vara uppmärksam på risken för makulaödem och lämplig remiss till ögonläkare övervägas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 80 ml/min) kan ha en ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4). Monitorering av patienten rekommenderas.

Premenopausala och anovulatoriska kvinnor

Premenopausala kvinnor har behandlats med rosiglitazon i kliniska studier. Trots att hormonell obalans har konstaterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3), har inga betydelsefulla biverkningar förknippade med menstruella störningar observerats. Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p g a insulinresistens. Patienten bör göras uppmärksam på risken för graviditet (se avsnitt 4.6).

Viktökning

I kliniska prövningar med rosiglitazon har dosrelaterad viktökning observerats. Viktökningen var större när rosiglitazon användes i kombination med insulin. Viktutvecklingen ska därför följas noggrant eftersom den kan bero på vätskeretention, vilket kan associeras med hjärtsvikt.

Monitorering av blodstatus

En dosrelaterad minskning av hemoglobinnivåerna kan förekomma vid behandling med rosiglitazon. Hos patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart föreligger en förhöjd risk för anemi under behandling med AVAGLIM.

Regelbunden kontroll av blodstatus (särskilt leukocyter och trombocyter) ska utföras under behandling med AVAGLIM.

Behandling med sulfonureider till patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD)-brist kan orsaka hemolytisk anemi. Eftersom glimepirid kemiskt sett tillhör gruppen sulfonureider bör försiktighet iaktas hos patienter med G6PD-brist och en alternativ behandling utan sulfonureider bör övervägas.

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon (se avsnitt 4.8). En majoritet av frakturerna har inträffat på de övre extremiteterna och distala nedre extremiteterna. Hos kvinnor noterades denna ökade incidens efter första behandlingsåret och kvarstod under långtidsbehandling. Risken för frakturer ska beaktas vid omhändertagande av patienter, särskilt kvinnor, som behandlas med rosiglitazon.

Samtidig användning av andra läkemedel

Rosiglitazon ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP 2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glimepirid ska användas med försiktighet vid samtidigt intag av CYP 2C9-hämmare (t ex flukonazol) eller -inducerare (se avsnitt 4.5). Glykemisk kontroll ska monitoreras noggrant. Ändring av dosen AVAGLIM inom det rekommenderade dosintervallet eller ändring i diabetesbehandlingen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Laktosintolerans

AVAGLIM tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier avseende AVAGLIM har utförts. Däremot har inte samtidig användning av de båda aktiva substanserna, i kliniska studier och i omfattande klinisk användning, resulterat i några oväntade interaktioner. Nedanstående uppgifter avspeglar tillgänglig information för de enskilda aktiva substanserna (rosiglitazon och glimepirid).

Rosiglitazon

In vitro-studier har visat att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP 2C8 och endast till en mindre del via CYP 2C9.

Kliniskt signifikanta interaktioner med CYP 2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en CYP 2C8-hämmare) resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Eftersom det finns en förhöjd risk för dosrelaterade biverkningar kan en sänkning av rosiglitazondosen behövas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av rosiglitazon och rifampicin (en CYP 2C8-inducerare) resulterade i en 66%-ig minskning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Det kan inte uteslutas att andra inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesört) också kan påverka exponeringen för rosiglitazon. Rosiglitazondosen kan behöva höjas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidigt intag av rosiglitazon och de perorala antidiabetesmedlen metformin, glimepirid, glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP 2C9-substratet warfarin, CYP 3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

Glimepirid

Vid samtidigt intag av glimepirid och vissa andra läkemedel kan både oönskad ökning och minskning av den hypoglykemiska effekten av glimepirid inträffa. Av detta skäl ska andra läkemedel endast intas med läkarens vetskap (eller förskrivning).

Glimepirid metaboliseras via cytokrom P450 2C9 (CYP 2C9). Det är känt att dess metabolism påverkas av samtidig administrering av CYP 2C9-inducerare (t ex rifampicin) eller -hämmare (t ex flukonazol).

Resultat från en interaktionsstudie *in vivo* (rapporterad i litteratur) visar att flukonazol, en av de mest potenta CYP 2C9-hämmarna, ökar AUC för glimepirid tvåfaldigt.

Baserat på erfarenheter av glimepirid och andra sulfonureider kan följande interaktioner nämnas.

Potentiering av den blodglukossänkande effekten, och därmed i vissa fall hypoglykemi, kan inträffa då något av följande läkemedel tas, t ex:

fenylbutazon, azapropazon och oxyfenbutazon
insulin och perorala antidiabetika
metformin
salicylater och p-aminosalicylsyra
anabola steroider och manliga könshormoner
kloramfenikol
kumarinantikoagulantia
fenfluramin
fibrater
ACE-hämmare
fluoxetin
allopurinol
sympatolytika
cyclo-, tro- och ifosfamider

sulfinpyrazon
vissa långverkande sulfonamider
tetracykliner
MAO-hämmare
kinolonantibiotika
probenecid
mikonazol
pentoxifyllin (höga doser parenteralt)
tritoqualin
flukonazol

Minskning av den blodglukossänkande effekten, och därmed ökade blodglukosnivåer, kan inträffa då något av följande läkemedel tas, t ex:

östrogener och gestagener
saluretika, tiaziddiuretika
tyroideastimulerande medel, glukokortikoider
fentiazinderivat, klorpromazin
adrenalin och sympatomimetika
nikotinsyra (höga doser) och nikotinsyraderivat
laxantia (långtidsanvändning)
fentytoin, diazoxid
glukagon, barbiturater och rifampicin
acetazolamid

H₂-antagonister, betablockerare, klonidin och reserpin kan antingen potentiera eller reducera den blodsockersänkande effekten av sulfonureider.

Under inverkan av sympatolytika såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin kan tecken på adrenerg motreglering av hypoglykemin minska eller utebli.

Intag av alkohol kan förstärka eller försvaga den blodsockersänkande effekten av glimepirid på ett oförutsägbart sätt.

Glimepirid kan antingen förstärka eller försvaga effekterna av kumarinderivat.

4.6 Graviditet och amning

För AVAGLIM saknas kliniska data från behandling av gravida eller ammande kvinnor. Även prekliniska data saknas.

Rosiglitazon har rapporterats passera placenta hos människa och har påvisats i fostervävnad. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med de enskilda aktiva substanserna (rosiglitazon och glimepirid) saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

AVAGLIM ska därför inte användas under graviditet. Istället rekommenderas användning av insulin. Om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandling med AVAGLIM avbrytas.

Både rosiglitazon och glimepirid har påvisats i bröstmjölk hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till exponering för läkemedlen hos det ammade barnet. AVAGLIM ska därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Emellertid bör risk för hypoglykemi beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra aktiviteter som kräver omdömesförmåga, liksom motorisk och kognitiv förmåga (t ex vid framförande av fordon).

4.8 Biverkningar

Nedan presenteras biverkningarna för var och en av substanserna i AVAGLIM. En biverkning för den fasta kombinationen nämns bara om den inte har setts för endera av substanserna i AVAGLIM eller om den har förekommit i en högre frekvens än vad som är angivet för en enskild substans.

AVAGLIM

Data från dubbelblinda studier bekräftar att säkerhetsprofilen vid samtidig behandling med rosiglitazon och glimepirid är jämförbar med de kombinerade biverkningsprofilerna för de båda läkemedlen. Även begränsade data för AVAGLIM överensstämmer med denna kombinerade biverkningsprofil.

Rosiglitazon

Data från kliniska prövningar

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart. Frekvensklassificeringen baserad på erfarenhet från kliniska prövningar överensstämmer inte nödvändigtvis med biverkningsfrekvensen i normal klinisk praxis. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 1 anger biverkningar som rapporterats från en sammanställning av kliniska studier på över 5 000 rosiglitazonbehandlade patienter. Inom varje organsystem anges biverkningarna i tabellen i fallande frekvens för rosiglitazon som monoterapi. Inom varje frekvensklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser rapporterade från kliniska prövningar med rosiglitazon

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim	
	Rosiglitazon i monoterapi	Rosiglitazon i kombination med en sulfonureid
Blodet och lymfsystemet		
anemi	Vanlig	Vanlig
leukopeni		Vanlig
trombocytopeni		Vanlig
Metabolism och nutrition		
hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig
hypertriglyceridemi	Vanlig	Vanlig
hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig
viktökning	Vanlig	Vanlig
ökad aptit	Vanlig	Mindre vanlig
hypoglykemi		Mycket vanlig
Centrala och perifera nervsystemet		
yrsel*		Vanlig
Hjärtat		
hjärtsvikt ²		Vanlig
kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig
Magtarmkanalen		
förstoppning	Vanlig	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
ödem	Vanlig	Mycket vanlig

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa händelser är ”vanliga”, baserat på data från placebogruppen i kliniska prövningar.

¹Hyperkolesterolemi rapporterades hos upp till 5,3% av patienterna som behandlades med rosiglitazon (peroral mono-eller dubbelterapi). De förhöjda totalkolesterolnivåerna var förenade med ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

²En ökad incidens av hjärtsvikt observerades när rosiglitazon gavs som tillägg till behandlingsregimer innefattande en sulfonureid (antingen som dubbel- eller trippelterapi) och föreföll vara högre vid 8 mg rosiglitazon jämfört med 4 mg (sammanlagd daglig dos). Incidensen av hjärtsvikt var 2,4% vid kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon som tillägg till pågående insulinbehandling) jämfört med 1,1% med enbart insulin. Dessutom visade en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II, en försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogruppen.

³Vid en retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier var den totala incidensen händelser som kan ha samband med kardiell ischemi högre för behandlingsregimer med rosiglitazon jämfört med placebo och aktiv kontroll i kombination (2,00% jämfört med 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% konfidensintervall (KI) 1,004-1,69)]. Denna risk ökade när rosiglitazon gavs som tillägg till pågående insulinbehandling och hos patienter som behandlades med nitrater för känd ischemisk hjärtsjukdom. I en uppdatering till denna retrospektiva analys som inkluderade ytterligare 10 studier som uppfyllde inklusionskriterierna, men som inte var tillgängliga vid tidpunkten för den ursprungliga analysen, framkom att den sammanlagda incidensen för typiska händelser associerade med kardiell ischemi inte skilde sig statistiskt mellan rosiglitazoninnehållande behandlingsregimer, 2,21%, och en kombination av aktiva och placebo behandlingar, 2,08 % [HR 1,098 (95% KI 0,809 – 1,354)]. I en prospektiv kardiovaskulär outcome-studie (medeluppföljningstid 5,5 år) var de primära effektmåttan död eller sjukhusvård på grund av kardiovaskulära händelser likvärdiga mellan rosiglitazon och annan aktiv behandling [HR 0,99 (95% KI 0,85 – 1,16)]. Två andra prospektiva, randomiserade, kontrollerade långtidsstudier (9,620 patienter, studietid >3 år i varje studie) som jämför rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesmedel eller placebo har inte kunnat bekräfta eller utesluta den potentiella risken för kardiell ischemi. Tillgängliga data vad gäller risk för kardiell ischemi är ej konklusiva.

⁴ Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon. I en monoterapi studie var incidensen hos kvinnor som fått rosaglitazon 9,3% (2,7 patienter per 100 patientår) mot 5,1% (1,5 patienter per 100 patientår) för metformin eller 3,5% (1,3 patienter per 100 patientår) för glibenklamid. I en annan långtidsstudie var det en ökad incidens av benfrakturer hos patienter i den kombinerade rosaglitazongruppen jämfört med kontrollgruppen som fick aktiv behandling [8,3% mot 5,3%, risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 - 1,97)]. Risken för frakturer verkade vara högre för kvinnor jämfört med kontrollgruppen [11,5% mot 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 - 2,41), än för män jämfört med kontrollgruppen [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 - 1,77)]. Ytterligare data krävs för att avgöra om det finns en förhöjd risk för frakturer hos män efter en längre uppföljningsperiod. Majoriteten av frakturerna inträffade i de övre extremiteterna och de distala nedre extremiteterna (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda kliniska prövningar var incidensen av ALAT-stegringar, >3X den övre normalgränsen, densamma för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureid). Incidensen av alla biverkningar avseende lever och gallvägar var <1,5% i samtliga behandlingsgrupper och jämförbar med placebo. Sällsynta fall av förhöjda leverenzymen och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats efter introduktion på marknaden. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats, men något orsakssamband har inte kunnat fastställas.

Data insamlad efter godkännandet för försäljning

Förutom de biverkningar som identifierats från kliniska prövningar har de biverkningar som anges i tabell 2 rapporterats från användning av rosiglitazon efter marknadsföringsgodkännandet. Frekvenserna definieras som: sällsynt ($\geq 1/10\,000$, <1/1 000) och mycket sällsynt (<1/10 000 inklusive enskilda rapporter).

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning av rosiglitazon

Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	
snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
Immunsystemet (se Hud och subkutan vävnad)	
anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Ögon	
Makulaödem	Sällsynt
Hjärtat	
hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
Lever och gallvägar	
leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad (se Immunsystemet)	
Angioödem	Mycket sällsynt
hudreaktioner (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt

⁵Sällsynta fall av förhöjda leverenzym⁵ och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Glimepirid

Data från kliniska prövningar och data insamlad efter godkännandet för försäljning

Tabell 3 anger biverkningar utifrån organsystem och frekvens baserat på erfarenheten av glimepirid och andra sulfonureider. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda rapporter).

Tabell 3. Biverkningsfrekvenser för glimepirid rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning

Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	
Agranulocytos	Sällsynt
Granulocytopeni	Sällsynt
Pancytopeni	Sällsynt
hemolytisk anemi	Sällsynt
Trombocytopeni	Sällsynt
Leukopeni	Sällsynt
Erytrocytopeni	Sällsynt
Immunsystemet ⁶	
allergisk vaskulit	Mycket sällsynt
överkänslighetsreaktioner ⁷	Mycket sällsynt
Metabolism och nutrition	
hypoglykemi ⁸	Mycket vanlig
Magtarmkanalen	
Kräkning	Mycket sällsynt
Diarré	Mycket sällsynt
Illamående	Mycket sällsynt
Buksvullnad	Mycket sällsynt
Buksmäta	Mycket sällsynt
Uppkördhet	Mycket sällsynt
Lever och gallvägar ⁹	
hepatit ¹⁰	Mycket sällsynt
nedsatt leverfunktion (t ex med kolestas och ikterus)	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad ¹¹	
Ljusöverkänslighet	Mycket sällsynt
Undersökningar	
minskning av serumnatrium	Mycket sällsynt

⁶Korsallergi med sulfonureider, sulfonamider och liknande substanser är möjlig.

⁷Milda överkänslighetsreaktioner kan utvecklas till allvarliga sådana med dyspné, blodtrycksfall och ibland chock.

⁸Baserat på vad som är känt om andra sulfonureider kan hypoglykemi vara långvarig.

I sällsynta fall kan hypoglykemi inträffa omedelbart, vara allvarlig och inte alltid lätt att avhjälpa.

⁹Förhöjda leverenzymvärden kan uppträda.

¹⁰Hepatit kan utvecklas till leversvikt.

¹¹Överkänslighetsreaktioner i huden såsom klåda, utslag och urtikaria kan uppträda.

Övergående synstörningar kan uppträda, speciellt i början av behandlingen, på grund av förändringar i blodsockernivåerna.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering av AVAGLIM har rapporterats.

Data beträffande överdosering av rosiglitazon hos människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i orala engångsdoser upp till 20 mg, vilket tolererades väl.

Överdoser av sulfonureider, inklusive glimepirid, kan orsaka livshotande hypoglykemi. Denna kan kvarstå 12 till 72 timmar och kan återkomma efter en initial förbättring. Symtom kan dröja upp till 24 timmar efter intag. Observation på sjukhus rekommenderas.

I händelse av överdosering rekommenderas lämplig understödande behandling beroende på patientens kliniska tillstånd. Rosiglitazon och glimepirid är båda starkt proteinbundna och förväntas inte elimineras via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD04

AVAGLIM består av en kombination av två antidiabetika med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: rosiglitazonmaleat som tillhör gruppen tiazolidindioner och glimepirid som tillhör gruppen sulfonureider. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och sulfonureider främst genom att stimulera insulinfrisättningen från fungerade β -celler i pankreas. En studie där AVAGLIM jämfördes med rosiglitazon eller glimepirid i monoterapi visade att den glykemiska kontrollen gradvis ökade vid kombinationsbehandling jämfört med behandling i monoterapi. Inga nya säkerhetsuppgifter observerades. I det kliniska prövningsprogrammet som ligger till grund för denna kombinationsbehandling ingår enbart jämförelser mellan rosiglitazon plus glimepirid och glimepirid som monoterapi och inte monoterapi med andra sulfonureider.

Rosiglitazon

Rosiglitazon är en selektiv agonist som binds till nukleärreceptorn PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) och tillhör en grupp antidiabetika som benämns tiazolidindioner. Rosiglitazon sänker glukosnivåerna genom att minska insulinresistensen i fettvävnad, skelettmuskel och lever.

Rosiglitazons antihyperglykemiska effekt har visats i ett flertal djurmodeller för typ 2-diabetes. Dessutom bevarade rosiglitazon β -cellsfunktionen, vilket visats genom en ökning av pankreas öcellsmassa samt insulininnehåll, och förhindrade utvecklingen av hyperglykemi i djurmodeller för typ 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerade inte pankreas insulinsekretion och framkallade inte heller hypoglykemi hos råttor och möss. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat), som binder med hög affinitet till den lösliga humana PPAR γ -receptorn, var relativt potent i ett glukostoleranstest på obesa möss. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte helt klarlagd.

Kliniska prövningar har visat att den glukossänkande effekten av rosiglitazon inträder gradvis med en i det närmaste maximal reduktion av fastevärdet för plasmaglukos (FPG) efter cirka 8 veckors behandling. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med en reduktion av både fastevärden och postprandiell glukosnivå.

Behandling med rosiglitazon var förenad med viktökning. I mekanismstudier har viktökningen främst visat sig bero på ökat subkutant fett med minskat visceralt och intrahepatiskt fett.

I överensstämmelse med verkningsmekanismen minskar rosiglitazon insulinresistensen och förbättrar bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med en signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda men komplementära verkningsmekanismer resulterar kombinationsbehandling med rosiglitazon och en sulfonureid eller metformin i additiva effekter avseende glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes.

I studier på upp till tre år resulterade behandling med rosiglitazon, givet en eller två gånger dagligen, i en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt noterades hos överviktiga patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie med rosiglitazon har inte slutförts, varför de långsiktiga fördelar som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll inte har visats.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) är en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie med en behandlingstid på 4-6 år (medianvärde 4 år) där rosiglitazondoser på 4-8 mg/dag jämfördes med metformin (500-2000 mg/dag) och glibenklamid (2,5-15 mg/dag) hos 4351 läkemedelsnaiva försökspersoner nyligen diagnostiserade (≤ 3 år) med typ 2 diabetes. I studien (upp till 72 månaders behandling) minskade behandling med rosiglitazon signifikant risken för monoterapisvikt (FPG $>10,0$ mmol/L) med 63% jämfört med glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) och med 32% jämfört med metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85). Detta ger en kumulativ incidens avseende behandlingssvikt på 10,3% för rosiglitazon, 14,8% för metformin och 23,3% för glibenklamid. Totalt avbröt 43%, 47% och 42% av försökspersonerna studien i respektive rosiglitazon-, glibenklamid- och metformingrupp av annan anledning än monoterapisvikt. Effekten av dessa fynd på sjukdomsutveckling, mikrovaskulära- eller makrovaskulära förändringar har inte fastställts (se avsnitt 4.8). De i studien observerade biverkningarna var jämförbara med den kända biverkningsprofilen för varje enskild behandling, inkluderande kontinuerlig viktuppgång med rosiglitazon. En förhöjd incidens benfrakturer sågs dessutom hos kvinnor med rosiglitazon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RECORD-studien (Rosaglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4 447 patienter), öppen, prospektiv, kontrollerad studie (medeluppföljningstid 5,5 år) där patienter med typ-2 diabetes med bristande behandlingskontroll med metformin eller sulfonureid blev randomiserade till tillägg av rosiglitazon till metformin eller sulfonureid. Medelvärde för tiden dessa patienter hade haft diabetes var ca 7 år. Det primära effektmåttet bedömdes oberoende och var sjukhusvård på grund av kardiovaskulär händelse (vilket inkluderade sjukhusvård för hjärtsvikt) eller kardiovaskulär död. Genomsnittliga slutdoser efter randomiserad terapi visas i följande tabell.

Randomiserad terapi†	Genomsnittlig (SD) dos efter randomiserad terapi
Rosiglitazon (antigen SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonureid (tidigare metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

*Liknande relativ effektiv dos (d.v.s. ungefär halva maximala dosen) för en annan sulfonureid (glibenklamid och glicazid).

†Patienter som tog bestämd behandling som randomiserats i kombination med korrekt tidigare terapi och med värderbara data.

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende bedömda primära effektmåttet (321/2 220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2 227) (HR 0,99, CI 0,85–1,16) observerades, vilket uppfyller det fördefinierade "non-inferiority" kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p=0,02$). HR och KI för de viktigaste sekundära effektmåten var: död oavsett orsak (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulär död, akut hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulär död (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akut hjärtinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) och stroke (HR 0,72, KI 0,49-1,06). En sub-studie vid 18 månader visade att rosiglitazon i kombination med metformin eller en sulfonureid inte gav sämre resultat än kombinationen av sulfonureid plus metformin vad gäller sänkning av HbA1c. I den slutliga analysen vid 5 år observerades en justerad medelsänkning med 0,14 % från baslinjen av HbA1c för patienter med tillägg av rosiglitazon till metformin jämfört med en ökning på 0,17 % för patienter med tillägg av sulfonureid till metformin under behandling med randomiserade kombinationsterapier ($p<0,0001$ för behandlingsskillnaden). En justerad medelsänkning med 0,24 % av HbA1c sågs för patienter som fick tillägg av rosiglitazon till sulfonureid jämfört med en sänkning av HbA1c på 0,10 % för patienter som fick tillägg av metformin till sulfonureid, ($p<0,0083$ för behandlingsskillnaden). Det fanns en signifikant ökning av hjärtsvikt (dödlig och icke dödlig) (HR 2,10, KI 1,35–3,27) och benfrakturer

(Risk Ratio 1,57, KI 1,26–1,97) i rosiglitazoninnehållande behandlingarna jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (Se avsnitt 4.4 och 4.8). Totalt 564 patienter uteblev från kardiovaskulär uppföljning vilket motsvarades av 12,3% av rosiglitazonpatienterna och 13% av patienterna i kontrollpatienterna; motsvarande 7,2% av förlorade patientår för uppföljning av kardiovaskulära händelser och 2,0% av förlorade patientår för uppföljning av död oavsett orsak.

Glimepirid

Glimepirid är ett peroralt antidiabetikum som tillhör gruppen sulfonureider. Det används vid icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Glimepirid utövar sin huvudsakliga effekt genom att stimulera insulinfrisättningen från beta-cellerna i pankreas. I likhet med andra sulfonureider är effekten baserad på ett förbättrat svar på glukosstimulering i beta-cellerna i pankreas. Såsom antagits för övriga sulfonureider tycks glimepirid även ha uttalade extrapankreatiska effekter.

Sulfonureider reglerar insulinfrisättningen genom att stänga ATP-känsliga kaliumkanaler i beta-cellernas membran. Stängningen av kaliumkanalerna inducerar en depolisering av beta-cellerna, vilket i sin tur leder till att kalciumkanalerna öppnas och flödet av kalcium in i cellerna ökar. Detta leder till insulinfrisättning genom exocytos.

Glimepirid binds med hög utbyteshastighet till ett protein i beta-cellens membran, som står i förbindelse med de ATP-känsliga kaliumkanalerna. Bindningsstället skiljer sig från övriga sulfonureiders.

Extrapankreatiska effekter inkluderar t ex en förbättring av den perifera vävnadens känslighet för insulin och en minskning av leverns insulinupptag.

Glimepirid ökar mycket snabbt antalet aktiva glukotransportmolekyler i muskel- och fettcellernas plasmamembraner, vilket leder till stimulering av glukosupptaget.

Glimepirid ökar aktiviteten av glykosyl-fosfatidylinositol-specifikt fosfolipas C, vilket kan vara korrelerat till den substansinducerade lipogenesen och glykogenesen i isolerade muskel- och fettceller. Glimepirid hämmar hepatisk glukosproduktion genom att öka den intracellulära koncentrationen av fruktos-2,6-bifosfat, vilket i sin tur hämmar glukoneogenesen.

Minsta effektiva orala dos är cirka 0,6 mg. Effekten av glimepirid är dosberoende och reproducerbar. Det fysiologiska svaret på akut fysisk aktivitet, innebärande reducerad insulinsekretion, kvarstår under tillförsel av glimepirid.

Det föreligger ingen signifikant skillnad i effekt oavsett om läkemedet ges 30 minuter före eller omedelbart före måltid. Hos diabetiker kan en dos dagligen ge god metabolisk kontroll under 24 timmar. Även om hydroxymetabolismen förorsakade en liten men signifikant minskning av serumglukos, svarar denna endast för en mindre del av den totala läkemedelseffekten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AVAGLIM

Perorala engångsdoser av glimepirid till 14 vuxna friska försökspersoner hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken av rosiglitazon vid steady state. Vid upprepade dosering av rosiglitazon under åtta dagar hos vuxna friska försökspersoner observerades ingen kliniskt signifikant minskning av AUC eller $C_{\max}$ för glimepirid.

I en bioekvivalensstudie där en engångsdos av kombinationstabletten 4 mg/4 mg gavs under fasta, var AUC och $C_{\max}$ för rosiglitazon och AUC för glimepirid bioekvivalent med samtidig administrering av 4 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid.

Vid intag av kombinationstabletten rosiglitazon-glimepirid 4 mg/4 mg med föda var absorptionshastigheten och -graden likvärdig med samtidig administrering av 4 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid. Administrering av kombinationstabletten 4 mg/4 mg med föda ökade exponeringen för glimepirid jämfört med vad som observerades vid administrering under fasta. AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} och

$C_{\max}$ ökade med i genomsnitt 30%, 19% respektive 55% för glimepirid. För rosiglitazon minskade $C_{\max}$ med cirka 32% tillsammans med föda.

AUC och $C_{\max}$ för glimepirid ökade proportionellt med dosen efter administrering av rosiglitazon-glimepirid i doserna 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg och 4 mg/4 mg.

Följande uppgifter avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda komponenterna i AVAGLIM.

Rosiglitazon

Absorption

Efter en peroral dos av 4 mg eller 8 mg rosiglitazon är den absoluta biotillgängligheten cirka 99%. Maximal plasmakoncentration föreligger cirka 1 timme efter intag. Plasmakoncentrationen är i stort sett proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

Födointag förändrar inte den totala exponeringen för rosiglitazon (AUC). Däremot observerades en mindre reduktion av $C_{\max}$ (cirka 20 till 28%) och ett fördröjt $t_{\max}$ (cirka 1 timme och 45 min.) jämfört med dosering vid fasta. Dessa små skillnader är inte kliniskt signifikanta och det är därför inte nödvändigt att administrera rosiglitazon vid någon särskild tidpunkt i förhållande till måltid. Absorptionen av rosiglitazon påverkas inte av en ökning av magsaftens pH.

Distribution

Distributionsvolymen för rosiglitazon är cirka 14 liter hos friska försökspersoner. Rosiglitazon binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8%). Bindningsgraden påverkas inte av koncentration eller ålder. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Metabolism

Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför ingen oförändrad modersubstans utsöndras. Metabolismen sker huvudsakligen genom N-demetylering och hydroxylering följt av konjugering med sulfat och glukuronsyra. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) betydelse för den antidiabetiska effekten av rosiglitazon är inte helt klarlagd hos människa och det kan inte uteslutas att metaboliten kan bidra till effekten. Detta innebär emellertid inga risker för den patientgrupp, inklusive subpopulationer, för vilken behandlingen är avsedd eftersom nedsatt leverfunktion är kontraindicerat och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter liksom patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP 2C8 och till en liten del av CYP 2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A av rosiglitazon *in vitro* är sannolikheten låg för betydelsefulla metabola interaktioner med substanser som metaboliseras av de nämnda P450-enzymerna. Rosiglitazon uppvisade en måttlig hämning av CYP 2C8 (IC_{50} 18 μ M) och en låg hämning av CYP 2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro*. En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP 2C9-substrat *in vivo*.

Eliminering

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3 till 4 timmar. Det finns inget som tyder på en oväntad ackumulering av rosiglitazon vid dosering en eller två gånger dagligen. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen och cirka 2/3 av dosen elimineras denna väg medan eliminering via faeces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller faeces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är cirka 130 timmar, vilket indikerar att elimineringen av metaboliter är mycket långsam. Efter upprepad dosering kan ackumulering av metaboliter i plasma förväntas, särskilt av huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) för vilken en åttafaldig ackumulering förväntas.

Glimepirid

Absorption

Efter oral administrering absorberas glimepirid fullständigt (100%) från magtarmkanalen. Studier avseende peroral tillförsel, engångsdoser till friska försökspersoner och upprepade doser till patienter med typ 2 diabetes mellitus, visar en betydande absorption av glimepirid 1 timme efter administrering och att $C_{\max}$ uppnås efter cirka 2,5 timmar. Det föreligger ett linjärt förhållande mellan dos och både $C_{\max}$ och AUC.

Distribution

Efter intravenös administrering hos friska försökspersoner var distributionsvolymen 8,8 liter (113 ml/kg) och totalt clearance 47,8 ml/min. Proteinbindningen var högre än 99,5%.

Metabolism

Efter både intravenös och oral administrering metaboliseras glimepirid fullständigt via oxidativ biotransformering. De främsta metaboliterna är cyklohexyl-hydroxy-metylderivat (M1) och karboxyderivat (M2). CYP 2C9 har visats vara involverad i biotransformeringen av glimepirid till M1. M1 metaboliseras därefter vidare till M2 via en eller flera cytosoliska enzymer. I djurmodeller uppvisar M1, men inte M2, 1/3 av den farmakologiska aktiviteten jämfört med modersubstansen. Den kliniska betydelsen av den glukossänkande effekten av M1 är oklar.

Eliminering

Halveringstiden för glimepirid är cirka 5 till 8 timmar. När glimepirid märkt med radioaktivt kol gavs oralt, återfanns cirka 60% av den totala radioaktiviteten i urinen som insamlats under sju dagar. M1 (dominerande) och M2 stod för 80% till 90% av det som återfanns i urinen. Cirka 40% av den totala radioaktiviteten återfanns i faeces och M1 and M2 (dominerande) stod för omkring 70% av det som återfanns i faeces. Ingen modersubstans återfanns i urin eller faeces. Ingen signifikant gallutsöndring av glimepirid eller metaboliten M1 observerades hos patienter efter intravenös tillförsel.

Särskilda patientgrupper

Kön: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade inga uppenbara skillnader i farmakokinetiken av rosiglitazon eller glimepirid mellan kvinnor och män.

Äldre: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade att ålder inte påverkar farmakokinetiken av rosiglitazon eller glimepirid i någon signifikant utsträckning.

Nedsatt leverfunktion: Hos cirrhotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) var obundet $C_{\max}$ och AUC av rosiglitazon 2 till 3 gånger högre än hos friska personer. Den interindividuella variationen var stor med en sjufaldig skillnad i obundet AUC mellan patienter. Inga adekvata farmakokinetiska studier av glimepirid hos patienter med nedsatt leverfunktion har utförts. AVAGLIM ska därför inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av rosiglitazon hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos kroniskt dialysbehandlade patienter med njursvikt. Data saknas för användning av glimepirid hos dialyspatienter (se avsnitt 4.3).

En dosstitreringsstudie med glimepiriddoser från 1 till 8 mg dagligen under tre månader, hos 16 patienter med typ 2 diabetes mellitus och nedsatt njurfunktion, visade att alla patienter med ett kreatininclearance lägre än 22 ml/min hade adekvat kontroll av blodsockernivåerna med en dos på endast 1 mg dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med kombinationsläkemedlet AVAGLIM. Följande data är resultat från studier som utförts med rosiglitazon och glimepirid var för sig.

Rosiglitazon

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: Ökad plasmavolym med åtföljande sänkning av antalet röda blodkroppar och ökad hjärtvikt. Ökad levervikt, plasma-ALAT (endast hund) och fettvävnad observerades också. Liknande effekter har setts med andra tiazolidindioner.

I reproduktionstoxikologiska studier var administrering av rosiglitazon till råttor under andra halvan av dräktighetsperioden förenad med fosterdöd och försenad fosterutveckling. Dessutom hämmade rosiglitazon östradiol- och progesteronsyntesen i ovarierna och sänkte plasmanivåerna för dessa hormoner. Detta hade en inverkan på både estrus/menstruationscykeln och fertiliteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med rosiglitazon med 200 gånger högre dos än den farmakologiskt aktiva i en djurmodell för familjär adenomatös polypos (FAP) ökade mångfalden av tumörer i kolon. Relevansen av detta fynd är inte känt. Emellertid främjade rosiglitazon differentiering och normalisering av mutagena förändringar i humana koloncancerceller *in vitro*. Dessutom var rosiglitazon inte genotoxiskt i en serie *in vivo*- och *in vitro*-genotoxicitetsstudier. Det sågs inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

Glimepirid

De prekliniska effekterna som observerats inträffade endast vid doser så högt över maximal humandos att någon relevans vid klinisk användning knappast finns, eller så berodde de på substansens farmakodynamiska effekt (hypoglykemi). Detta baseras på gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet. Studier på embryonal fosterutveckling samt pre- och postnatal utveckling visade missbildningar på ögon och skelett, spontanaborter och ökad förekomst av fosterdöd.

Reproduktionstoxikologiska resultat kan hänföras till den farmakodynamiska effekten av glimepirid. Glimepirid utsöndras i bröstmjolk hos råttor. Höga doser till råttor leder till hypoglykemi hos unga råttor som diar (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

8 mg/4 mg

Tablettkärna:

natriumstärkelseglykolat (typ A)
hypromellos (E 464)
mikrokristallin cellulosa (E 460)
laktosmonohydrat
magnesiumstearat

Filmöverdrag:

hypromellos (E 464)
titandioxid (E 171)
makrogol 400
röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium).
Förpackningar med 14, 28, 56, 84 och 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

27 juni 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att systemet för farmakovigilans, såsom beskrivet i version 7.2 i modul 1.8.1. i ansökan om godkännande för försäljning, är på plats och i funktion före och medan produkten finns tillgänglig på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som är beskrivna i farmakovigilansplanen enligt överenskommelse i version 4 av riskhanteringsplanen (RMP), i modul 1.8.2. i ansökan om godkännande för försäljning och i alla efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen överenskomna med CHMP.

Enligt CHMPs riktlinjer för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk ska en uppdaterad riskhanteringsplan sändas in vid samma tidpunkt som nästa periodiska säkerhetsuppdatering (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan sändas in

- När ny information finns tillgänglig som kan påverka aktuell säkerhetsspecifikation, farmakovigilansplan eller aktuella riskminimeringsaktiviteter
- Inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (farmakovigilans eller riskminimering) uppnåtts På begäran av EMEA.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 4 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
112 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVAGLIM 4 mg/4 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 8 mg rosiglitazon och 4 mg glimepirid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
112 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

AVAGLIM 8 mg/4 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVAGLIM 8 mg/4 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/glimepirid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

AVAGLIM 4 mg/4 mg, filmdragerade tabletter
AVAGLIM 8 mg/4 mg, filmdragerade tabletter
rosiglitazon/glimepirid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- **Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.**
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- **Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.**

I denna bipacksedel finner du information om:

1. **Vad Avaglim är och vad det används för**
2. **Innan du tar Avaglim**
3. **Hur du tar Avaglim**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur Avaglim ska förvaras**
6. **Övriga upplysningar**

1. VAD AVAGLIM ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Avaglim tabletter är en kombination av två olika läkemedel som innehåller *rosiglitazon* och *glimepirid*. Dessa läkemedel används för att behandla **typ 2-diabetes**.

Personer med typ 2-diabetes producerar inte tillräckligt med insulin (ett hormon som kontrollerar blodsockernivån) eller svarar inte tillräckligt på kroppens insulin. Rosiglitazon och glimepirid verkar tillsammans så att din kropp bättre kan utnyttja det egna insulinet, så att blodsockernivån sänks till en normal nivå.

2. INNAN DU TAR AVAGLIM

För att kunna kontrollera din diabetes är det viktigt att du följer din läkares råd om kost och livsstil samtidigt som du tar dina Avaglim-tabletter.

Använd inte Avaglim

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot rosiglitazon, glimepirid, något av övriga innehållsämnen i Avaglim (se avsnitt 6) eller mot andra läkemedel som kallas sulfonureider (som *glibenklamid*) eller sulfonamider
 - **om du har haft en hjärtinfarkt eller allvarlig kärlkramp** som behandlades på sjukhus
 - **om du har hjärtsvikt** eller tidigare har haft hjärtsvikt
 - **om du har någon leversjukdom**
 - **om du har haft diabetisk ketoacidosis** (en komplikation till diabetes med snabb viktninskning, illamående eller kräkningar)
 - **om du har någon allvarlig njursjukdom**
 - **om du har typ 1-diabetes** – denna typ av diabetes fordrar annan behandling.
- **Ta inte Avaglim om något av detta gäller dig. Rådfråga din läkare.**

Var särskilt försiktig med Avaglim

Avaglim rekommenderas inte till patienter under 18 år, eftersom det saknas information om säkerhet och effekt.

Om du har diagnostiserats med angina (kärklkramp) eller perifer arteriell sjukdom (minskat blodflöde till benen):

→ **Rådfråga din läkare** eftersom Avaglim kanske inte passar dig.

Hemolytisk anemi: Om du har en ärftlig benägenhet som gör att dina röda blodkroppar inte tillverkar tillräckligt av enzymet G6PD kan Avaglim orsaka att dina röda blodkroppar sönderfaller för snabbt (*hemolytisk anemi*).

→ **Informera din läkare** om detta eftersom Avaglim kanske inte passar dig.

Tillstånd att observera

Avaglim och andra läkemedel mot diabetes kan försämra vissa tillstånd eller orsaka allvarliga biverkningar. När du tar Avaglim ska du vara uppmärksam på vissa symtom för att minska risken för problem. Se under *"Tillstånd att observera"* i **avsnitt 4**.

Ägglossningen kan komma igång

Kvinnor som är infertila på grund av ett tillstånd som påverkar deras äggstockar (t ex *polycystiskt ovariesyndrom*) kan få tillbaka sin ägglossning när de börjar ta Avaglim. Om detta gäller dig ska du använda lämpligt skydd för att undvika oplanerad graviditet (*se längre fram i avsnitt 2 under "Graviditet och amning"*).

Regelbundna blodprov

Avaglim kan sänka antalet av vissa typer av blodkroppar. Din läkare bör ta blodprov regelbundet när du tar Avaglim.

Kontroll av din njurfunktion

Om du har en njursjukdom eller är äldre än 65 år bör din njurfunktion kontrolleras när du tar Avaglim.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kommer att ta andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Många läkemedel (och alkohol) kan påverka hur Avaglim kan kontrollera ditt blodsocker. Ditt blodsocker kan bli för högt eller lågt (*se "Lågt blodsocker" i avsnitt 4*). Följande läkemedel kommer troligtvis att påverka ditt blodsocker:

- gemfibrocil (används för att **sänka kolesterolvärdet**)
- rifampicin (används vid behandling av **tuberkulos** och andra infektioner)
- flukonazol (används vid behandling av **svampinfektioner**).

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om Avaglim inte har avsedd effekt, särskilt om du tar andra läkemedel. Eventuellt kan din dos eller dina andra läkemedel behöva ändras.

Vissa läkemedel som används för att behandla **högt blodtryck** (såsom betablockerare, klonidin, guanetidin eller reserptin) kan göra att du inte känner av varningssignalerna vid lågt blodsocker lika bra (svettning och snabb, oregelbunden hjärtrytm).

→ Det är extra viktigt att **kontrollera ditt blodsocker regelbundet** när du tar något av dessa läkemedel **även om du mår bra**.

Avaglim kan också förstärka eller försvaga effekten av läkemedel som används för att **förhindra blodproppar** (antikoagulantia som warfarin).

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar antikoagulantia.

Graviditet och amning

- **Avaglim rekommenderas inte under graviditet.** Tala om för din läkare om du är gravid eller kan bli gravid.
- **Amma inte** när du tar Avaglim. Innehållsämnen kan passera över till bröstmjölk och kan på så sätt skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan bli yr eller få lägre blodsocker än normalt när du tar Avaglim (se "Lågt blodsocker" i avsnitt 4).

→ **Kör inte bil eller hantera maskiner** om du inte mår bra.

Avaglim innehåller laktos

Avaglim tabletter innehåller en liten mängd laktos. Patienter som inte tål laktos eller har en sällsynt, ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller patienter med ett försämrat upptag av glukos-galaktos **bör inte ta detta läkemedel.**

3. HUR DU TAR AVAGLIM

Använd alltid Avaglim enligt läkarens anvisning. Ta inte fler tabletter än din läkare rekommenderat. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Vanlig startdos är 1 tablett (4 mg rosiglitazon/4 mg glimepirid) en gång dagligen.

Efter cirka 8 veckor kan din läkare behöva öka dosen. Den maximala dosen är 1 tablett (8 mg rosiglitazon/4 mg glimepirid) en gång dagligen.

Hur du tar Avaglim

Tabletterna ska sväljas med vatten.

Det är bäst att ta Avaglim med eller strax före **måltid** (förslagsvis vid dagens första huvudmål).

Ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag och följ eventuella dietråd som du fått av din läkare.

Om du har tagit för stor mängd Avaglim

Om du av misstag tagit för många tabletter kontakta din läkare eller apotekspersonal. Du riskerar att få lågt blodsocker och kan behöva vårdas på sjukhus.

Om du har glömt att ta Avaglim

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta din nästa dos vid ordinarie tidpunkt.

Sluta inte att ta Avaglim

Ta Avaglim så länge som din läkare har rekommenderat. Om du slutar att ta Avaglim kan inte ditt blodsocker kontrolleras och du kan bli dålig. Kontakta din läkare om du vill sluta ta Avaglim.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Avaglim orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tillstånd att observera

Allergiska reaktioner: Mycket sällsynta hos personer som tar Avaglim. Tecken inkluderar:

- upphöjda och kliande hudutslag (*nässelfeber*)
- svullnad, ibland i ansiktet och munnen (*angioödem*), vilket kan göra det svårt att andas
- kollaps.

→ **Kontakta läkare omedelbart** om du drabbas av något av dessa symtom. **Sluta ta Avaglim.**

Vätskeretention och hjärtsvikt: Avaglim kan orsaka att kroppen samlar på sig extra vätska (*vätskeretention*), vilket kan leda till svullnad och viktuppgång. Vätskeansamling kan göra att vissa hjärtproblem försämras eller leda till hjärtsvikt. Sannolikheten för detta är större när du samtidigt tar

andra läkemedel mot diabetes (som insulin), om du har njurproblem eller om du är äldre än 65 år.

Kontrollera din vikt regelbundet. Om du ökar snabbt i vikt ska du informera din läkare.

Symtom på hjärtsvikt inkluderar:

- andnöd, att man vaknar upp med andnöd på natten
- att man lätt blir trött av enklare fysisk aktivitet t ex promenader
- snabb viktökning
- svullna vristar eller fötter.

→ **Tala med din läkare så snart som möjligt** om du drabbas av något av dessa symtom – antingen för första gången eller om de förvärras.

Lågt blodsocker (hypoglykemi): Vid vissa andra tillstånd löper du ökad risk att drabbas av lågt blodsocker när du tar Avaglim. Dessa inkluderar:

- samtidig användning av andra läkemedel mot diabetes
- njursjukdom
- låg kroppsvikt eller undernäring
- stressituationer (t ex olycksfall, operation eller infektion)

Tidiga symtom på lågt blodsocker är:

- skakning, svettning, yrsel
- nervositet, hjärklappning
- hunger.

Allvarlighetsgraden kan öka och leda till förvirring och medvetslöshet.

→ **Tala med din läkare så snart som möjligt** om du drabbas av något av dessa symtom. Din dos kan eventuellt behöva sänkas.

Leverproblem: Innan du börjar din behandling med Avaglim kommer ett blodprov tas för att kontrollera din leverfunktion. Kontrollen kommer eventuellt upprepas med jämna mellanrum. Följande kan vara tecken på leverproblem:

- illamående och kräkningar
- magsmärta
- aptitförlust
- mörkfärgad urin.

→ **Tala med din läkare så snart som möjligt** om du drabbas av dessa symtom.

Ögonproblem: Svullnad av näthinnan i bakre delen av ögat, vilket kan orsaka dimsyn (*makulaödem*), kan vara ett problem för personer med diabetes. Fall av nya eller förvärrade fall av makulaödem har förekommit i sällsynta fall hos personer som tar Avaglim eller liknande läkemedel.

→ **Diskutera med din läkare** om du har störningar i synskärpan.

Benbrott: Benbrott kan förekomma hos personer med diabetes. Risken för detta kan vara högre hos personer, särskilt kvinnor, som tagit rosiglitazon längre än ett år. Vanligast är benbrott i fot, hand eller arm.

Mycket vanlig biverkning

Följande förekommer hos **fler än 1 av 10** personer:

- lägre blodsocker än normalt (*hypoglykemi*)
- svullnad (*ödem*) på grund av vätskeansamling.

Vanlig biverkning

Följande förekommer hos **upp till 1 av 10** personer:

- bröstsmärta (*angina*)
- hjärtsvikt
- benbrott
- viktökning, ökad aptit
- yrsel
- förstoppning

- minskning av antalet blodkroppar (*anemi*), lågt antal vita blodkroppar (*leukopeni*) och blodkroppar som behövs för att blodet ska levra sig (*trombocytopeni*)
- en liten ökning av kolesterolnivån, ökade blodfettnivåer.

Sällsynt biverkning

Följande förekommer hos **upp till 1 av 1 000** personer:

- vätska i lungorna (*lungödem*) vilket orsakar andnöd
- svullnad av näthinnan i bakre delen av ögat (*makulaödem*)
- minskning av antalet röda blodkroppar, minskning av en typ av vita blodkroppar (*granulocytopeni*) som kan vara allvarlig (*agranulocytos*) eller minskning av samtliga typer av blodkroppar (*pancytopeni*)
- levern fungerar inte så bra som den borde (*förhöjt antal leverenzym*).

Mycket sällsynt biverkning

Följande förekommer hos **upp till 1 av 10 000** personer:

- allergiska reaktioner, inflammation i blodkärl (*allergisk vaskulit*)
- ökad känslighet för solljus som orsakar hudutslag
- leverinflammation (*hepatit*), gulsot (*ikterus*)
- snabb och kraftig viktökning orsakad av vätskeansamling
- magsmärtor, uppkördhet, illamående, kräkningar eller diarré
- sänkt natriumhalt i blodet.

Om du får biverkningar

→ **Kontakta läkare eller apotekspersonal** om några biverkningar blir värre, är besvärande eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

5. HUR AVAGLIM SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är rosiglitazon och glimepirid. Avaglim tabletter finns i olika styrkor. Varje tablett innehåller 4 mg eller 8 mg rosiglitazon samt 4 mg glimepirid.

Övriga innehållsämnen är: natriumstärkelseglykolat (typ A), hypromellos (E 464), mikrokristallin cellulosa (E 460), laktosmonohydrat, magnesiumstearat, titandioxid (E 171), makrogol 400, svart järnoxid (E 172) och/eller röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Avaglim 4 mg/4 mg tabletter är rosa, bikonvexa, triangulära och märkta ”gsk” på ena sidan och ”4/4” på den andra.

Avaglim 8 mg/4 mg tabletter är röda, bikonvexa, triangulära och märkta ”gsk” på ena sidan och ”8/4” på den andra.

Tabletterna är förpackade i tryckförpackningar innehållande 14, 28, 56, 84 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller tablettstyrkor att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannien.

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>