

# Avandamet<sup>®</sup>

maleato de rosiglitazona/metformina HCl



## Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimido revestido  
Apresentado em embalagem contendo:  
Avandamet 2 mg/500 mg: 28 comprimidos  
Avandamet 4 mg/500 mg: 28 comprimidos

## USO ADULTO

### Composição

Cada comprimido **2 mg** contém:

- maleato de rosiglitazona ..... 2,65 mg  
(equivalente a 2 mg de rosiglitazona)
- cloridrato de metformina ..... 500 mg
- Excipiente q.s.p. .... 1 comp.

Cada comprimido **4 mg** contém:

- maleato de rosiglitazona ..... 5,30 mg  
(equivalente a 4 mg de rosiglitazona)
- cloridrato de metformina ..... 500 mg
- Excipiente q.s.p. .... 1 comp.

**Excipientes:** amidoglicolato de sódio, hipromelose, celulose microcristalina, lactose monohidratada, estearato de magnésio, povidona e Opadry (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400, óxido de ferro vermelho (2mg e 4mg) e óxido de ferro amarelo (4mg).

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Avandamet<sup>®</sup>** é indicado como um complemento da dieta e exercícios físicos para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e em lugar seco.

O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data de sua fabricação.

### **NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.**

Caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com **Avandamet<sup>®</sup>**, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico.

O uso de **Avandamet<sup>®</sup>** não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando.

**Avandamet<sup>®</sup>** é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a rosiglitazona, metformina ou qualquer de seus componentes, em pacientes com cetoacidose diabética, pré-coma ou insuficiência renal.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento com **Avandamet®** sem o conhecimento do seu médico.

Informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis, sem causa aparente, tais como mancha avermelhada na pele, constipação, aumentos das enzimas hepáticas, urticária, edema de membros, edema macular, edema pulmonar, anemia, hipoglicemia, aumento de apetite, rápido aumento de peso ou outros sintomas relacionados à insuficiência cardíaca.

É importante seguir as instruções referentes à adesão à dieta, perda de peso e a um programa de exercícios físicos regulares, porque essas práticas ajudam a melhorar a sensibilidade à insulina. A importância dos testes regulares dos níveis sanguíneos de glicose, hemoglobina glicosilada (HbA1c), função renal e parâmetros hematológicos deve ser enfatizada. **Avandamet®** pode demandar 1 a 2 semanas após o início do tratamento para evidenciar resultados. No entanto, pode levar de 2 a 3 meses para que se observe o efeito pleno da melhora glicêmica.

Informações sobre os riscos de acidose láctica, seus sintomas e condições que predispõem ao seu desenvolvimento, podem ser encontrados em *Precauções e Advertências*. Os pacientes devem ser aconselhados a descontinuar **Avandamet®** imediatamente (e a notificar prontamente seu médico) se observarem a ocorrência de hiperventilação, mialgia, mal-estar, sonolência incomum, ou outros sintomas não-específicos. Uma vez que um paciente esteja estabilizado em qualquer nível de dose de **Avandamet®**, sintomas gastrointestinais, que são comuns durante o início do tratamento com metformina, são improváveis de estar relacionados ao medicamento. A ocorrência tardia de sintomas gastrointestinais pode ser causada por acidose láctica ou outra doença grave.

**Avandamet®** deve ser administrado com alimentos. Durante o tratamento, aconselha-se ainda não consumir quantidades excessivas de álcool, seja de forma aguda ou crônica.

O tratamento com **Avandamet®** pode causar reinício da ovulação em mulheres anovulatórias, em período pré-menopausa e portadoras de resistência à insulina. Portanto, medidas contraceptivas precisam ser consideradas.

Os pacientes que experimentarem um aumento rápido de peso ou edema, ou que desenvolverem falta de ar ou outros sintomas de insuficiência cardíaca durante o tratamento com **Avandamet®** devem relatar imediatamente esses sintomas a seu médico, e o impacto clínico dessas mudanças deve ser avaliado.

#### **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

Informe ao seu médico se estiver fazendo uso de outros medicamentos.

#### **NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

##### **Farmacologia Clínica**

## Farmacodinâmica

### Mecanismo de Ação

**Avandamet**<sup>®</sup> combina dois agentes antidiabéticos, com mecanismos de ação complementares, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, o maleato de rosiglitazona e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas. As tiazolidinedionas são agentes de sensibilização à insulina, que atuam principalmente através do aumento da utilização periférica da glicose, enquanto as biguanidas atuam principalmente através da diminuição da produção de glicose hepática endógena.

A rosiglitazona, um membro da classe tiazolidinediona de agentes antidiabéticos, melhora o controle glicêmico, melhorando a sensibilidade à insulina, ao mesmo tempo em que reduz os níveis circulantes da substância. A rosiglitazona é um agonista potente e altamente seletivo para os receptores gama ativados pelo proliferador de peroxissomo PPAR $\gamma$ . Em seres humanos, os receptores PPAR $\gamma$  são encontrados em tecidos-alvo importantes para a ação da insulina, como o tecido adiposo, musculoesquelético e fígado. A ativação dos receptores nucleares PPAR $\gamma$  regula a transcrição de genes responsivos à insulina, envolvidos no controle da produção, transporte e utilização de glicose. Além disso, os genes responsivos a PPAR $\gamma$  também participam da regularização do metabolismo dos ácidos graxos.

A resistência à insulina é um aspecto comum que caracteriza a patogênese do diabetes tipo 2. A atividade antidiabética da rosiglitazona foi demonstrada em modelos animais de diabetes tipo 2, nos quais hiperglicemia e/ou tolerância prejudicada à glicose é uma consequência da resistência à insulina nos tecidos-alvo. A rosiglitazona reduz as concentrações de glicose no sangue e reduz a hiperinsulinemia em camundongos obesos ob/ob, camundongos diabéticos db/db e ratos Zucker obesos fa/fa.

Em modelos animais, a atividade antidiabética da rosiglitazona demonstrou ser mediada pela sensibilidade aumentada à ação da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo. A expressão do transportador de glicose regulado pela insulina GLUT-4 estava aumentada no tecido adiposo. A rosiglitazona não induziu hipoglicemia em modelos animais de diabetes tipo 2 e/ou intolerância oral à glicose.

A atividade anti-hiperglicêmica de rosiglitazona foi demonstrada em vários modelos animais de diabetes tipo 2. Além disso, a rosiglitazona preservou a função das células beta, conforme demonstrado pelo aumento na massa e teor de insulina das ilhotas pancreáticas, além de prevenir o desenvolvimento de hiperglicemia evidente, em modelos animais de diabetes tipo 2.

O cloridrato de metformina é um agente anti-hiperglicêmico, que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo a glicose plasmática basal e pós-prandial. Seu mecanismo de ação farmacológica é diferente daqueles de outras classes de agentes anti-hiperglicêmicos orais. A metformina reduz tanto a produção hepática quanto a absorção intestinal de glicose e aumenta a captação e utilização de glicose periférica.

Ao contrário das sulfoniluréias, metformina não produz hipoglicemia nem em pacientes com diabetes tipo 2, nem em indivíduos normais (exceto em circunstâncias especiais; veja em *Precauções e Advertências*), e não causa hiperinsulinemia. No tratamento com metformina, a secreção de insulina permanece inalterada, enquanto os níveis de insulina em jejum e a resposta da insulina plasmática ao longo de todo o dia podem, efetivamente, diminuir.

## Farmacocinética

### Absorção e Biodisponibilidade

#### **Avandamet**<sup>®</sup>:

Em um estudo de bioequivalência e proporcionalidade da dose de **Avandamet**<sup>®</sup> 4 mg/500 mg, tanto o componente rosiglitazona quanto o componente metformina foram bioequivalentes aos comprimidos co-administrados de maleato de rosiglitazona 4 mg e de cloridrato de metformina de 500 mg, sob condições de jejum (consulte Tabela 1). Nesse estudo, foi demonstrada a

proporcionalidade da dose de rosiglitazona nas formulações de associação de 1 mg/500 mg e 4 mg/500 mg.

**Tabela 1. Parâmetros Farmacocinéticos Médios (DP) para rosiglitazona e metformina**

Esquema	N	Parâmetro Farmacocinético			
		AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng.h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> * (h)	T1/2 (h)
<b>rosiglitazona</b>					
A	25	1.442 (324)	242 (70)	0,95 (0,48-2,57)	4,26 (1,18)
B	25	1.398 (340)	254 (69)	0,57 (0,43-2,58)	3,95 (0,81)
C	24	349 (91)	63,0 (15,0)	0,57 (0,47-1,45)	3,87 (0,88)
<b>metformina</b>					
A	25	7.116 (2.096)	1:106 (329)	2,97 (1,02-4,02)	3,46 (0,96)
B	25	7:413 (1:838)	1:135 (253)	2,50 (1,03-3,98)	3,36 (0,54)
C	24	6:945 (2:045)	1:080 (327)	2,97 (1,00-5,98)	3,35 (0,59)

\* Média e variação apresentadas para T<sub>max</sub>.

Legenda de esquemas:

Esquema A = Avandamet® 4 mg/500 mg

Esquema B = comprimido de 4 mg de maleato de rosiglitazona + comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina

Esquema C = Avandamet® 1 mg/500 mg

A administração de **Avandamet®** 4 mg/500 mg com alimentos não resultou em qualquer alteração na exposição global (AUC), tanto para a rosiglitazona como para a metformina. No entanto, houve uma redução em C<sub>max</sub> para ambos os componentes (22% para a rosiglitazona e 15% para a metformina, respectivamente) e um prolongamento em T<sub>max</sub> para ambos os componentes (1,5 hora para a rosiglitazona e 0,5 hora para a metformina, respectivamente). Não é provável que estas alterações sejam clinicamente significativas. A farmacocinética, tanto do componente rosiglitazona como do componente metformina de **Avandamet®** quando ingeridos com alimentos foi similar à farmacocinética da rosiglitazona e da metformina quando administradas concomitantemente, em comprimidos separados junto com alimentos.

### **rosiglitazona**

A biodisponibilidade absoluta de rosiglitazona é de 99%. As concentrações plasmáticas máximas são observadas cerca de 1 hora após a administração. A concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e a área sob a curva (AUC) da rosiglitazona aumentam de maneira proporcional à dose ao longo da faixa de doses terapêuticas. A meia-vida de eliminação é de 3 a 4 horas e independe da dose.

### **metformina**

A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina, administrado em condições de jejum, é de aproximadamente 50-60%. Estudos que utilizaram doses orais únicas de comprimidos de metformina de 500 mg e 1.500 mg, e de 850 mg a 2.550 mg, indicaram que existe uma falta de proporcionalidade nas doses à medida que estas aumentam, devido a uma redução na absorção e não a uma alteração na eliminação.

## **Distribuição**

### **rosiglitazona**

O volume de distribuição oral ( $V_{ss}/F$ ) médio (CV%) de rosiglitazona é de aproximadamente 17,6 (30%) litros, com base na análise farmacocinética da população. A rosiglitazona liga-se em aproximadamente 99,8% a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

### **metformina**

O volume de distribuição aparente ( $V/F$ ) de metformina após doses orais únicas de 850 mg foi em média de  $654 \pm 358$  l. A ligação da metformina a proteínas plasmáticas é insignificante. A metformina particiona-se para os eritrócitos, muito provavelmente em função do tempo. Nas doses clínicas e esquemas posológicos usuais de metformina, são alcançadas concentrações plasmáticas de equilíbrio da metformina nas primeiras 24-48 horas, sendo estas geralmente  $< 1$  mcg/ml. Durante estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina não excederam 5 mcg/ml, mesmo para as doses máximas.

## **Metabolismo e Eliminação**

### **rosiglitazona**

A rosiglitazona é extensivamente metabolizada, e nenhuma droga inalterada é eliminada na urina. As principais vias metabólicas são a N-desmetilação e hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e com ácido glicurônico. Todos os metabólitos circulantes são consideravelmente menos potentes que o composto original, deste modo, não se espera que contribuam para a atividade sensibilizante à insulina de rosiglitazona. Dados *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada predominantemente pela isoenzima 2C8 do citocromo P<sub>450</sub> (CYP), com o CYP2C9 contribuindo como uma via secundária.

Após a administração oral ou intravenosa de maleato de rosiglitazona [C14], aproximadamente 64% e 23% da dose foram eliminados na urina e nas fezes, respectivamente. A meia-vida plasmática do material relacionado a [C14] variou de 103 a 158 horas.

Um estudo conduzido em dez voluntários sadios normais demonstrou que genfibrozila (um inibidor de CYP2C8), administrada na dose de 600 mg duas vezes ao dia, dobra a exposição sistêmica à rosiglitazona, no estado de equilíbrio. Outros inibidores de CYP2C8 demonstraram causar um aumento modesto na exposição sistêmica à rosiglitazona. (Ver *Posologia e Administração, Precauções e Advertências, Interações.*)

Um estudo conduzido em dez voluntários sadios normais mostrou que rifampicina (um indutor de CYP2C8), administrada na dose de 600 mg ao dia, diminuiu a exposição sistêmica à rosiglitazona em 65%. (Ver *Posologia, Precauções e Advertências, Interações.*)

Um estudo de interação em 22 pacientes adultos com psoríase examinou o efeito de doses repetidas de rosiglitazona (8 mg ao dia como uma dose única por 8 dias) sobre a farmacocinética de metotrexato oral, administrado como doses orais únicas de 5 a 25 mg por semana. Após administração de rosiglitazona por 8 dias, a  $C_{máx}$  e a  $AUC_{(0-inf)}$  de metotrexato aumentaram em 18% (IC 90%: 11% a 26%) e 15% (IC 90%: 8% a 23%), respectivamente, quando comparadas às mesmas doses de metotrexato, administrado na ausência de rosiglitazona.

### **metformina**

Estudos de dose única intravenosa em indivíduos normais demonstraram que a metformina é excretada inalterada na urina, não sofrendo metabolismo hepático (nenhum metabólito foi identificado em seres humanos) nem excreção biliar. O *clearance* renal é de aproximadamente 3,5 vezes superior ao *clearance* de creatinina, o que indica que a secreção tubular é a principal via de eliminação da metformina. Após administração oral, aproximadamente 90% da droga absorvida é eliminada pela via renal nas primeiras 24 horas, com uma meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa de eritrócitos pode constituir um compartimento de distribuição.

Um estudo conduzido em sete voluntários sadios normais mostrou que cimetidina, administrada na dose de 400 mg duas vezes ao dia, aumentou a exposição sistêmica à metformina em 50%. (Ver *Posologia, Precauções e Advertências, Interações.*)

### **Populações Especiais**

#### **Insuficiência Renal**

Em indivíduos com função renal reduzida (com base na medição do *clearance* de creatinina), a meia-vida plasmática e sanguínea da metformina é prolongada, e o *clearance* renal é reduzido de maneira proporcional à redução no *clearance* de creatinina. (Ver *Precauções e Advertências.*)

#### **Insuficiência Hepática**

O *clearance* oral livre de rosiglitazona foi significativamente mais baixo em pacientes com doença hepática moderada a grave (Child-Pugh Classe B/C), em comparação a indivíduos sadios. Como resultado, as concentrações de  $C_{\text{máx}}$  e a  $AUC_{(0-\text{inf})}$  livres aumentaram 2 e 3 vezes, respectivamente. A meia-vida de eliminação para rosiglitazona foi cerca de 2 horas mais longa em pacientes com doença hepática, em comparação a indivíduos sadios.

Nenhum estudo farmacocinético com metformina foi conduzido em indivíduos com insuficiência hepática.

#### **Idosos**

Os resultados da análise farmacocinética da população ( $n = 716 < 65$  anos,  $n = 331 \geq 65$  anos) mostraram que a idade não afeta significativamente a farmacocinética de rosiglitazona. No entanto, dados limitados de estudos farmacocinéticos controlados com a metformina em indivíduos idosos sadios sugerem que o *clearance* plasmático total é reduzido, a meia-vida é prolongada e a  $C_{\text{máx}}$  é aumentada, em comparação com indivíduos jovens sadios. A partir destes dados, é aparente que a alteração na farmacocinética da metformina com o envelhecimento deve-se sobretudo a uma alteração na função renal. O tratamento com metformina e, portanto, com **Avandamet**<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes  $\geq 80$  anos de idade, a menos que a análise do *clearance* de creatinina demonstre que a função renal não está reduzida. (Ver *Precauções e Advertências e Posologia.*)

#### **Sexo**

Os resultados da análise farmacocinética da população mostraram que o *clearance* oral médio de rosiglitazona em pacientes do sexo feminino ( $n = 405$ ) foi aproximadamente 6% mais baixo, quando comparado aos pacientes do sexo masculino ( $n = 642$ ), de mesmo peso corporal. Em estudos com a combinação de rosiglitazona e metformina, a eficácia foi demonstrada na resposta glicêmica, sem diferenças entre os sexos.

Os parâmetros farmacocinéticos da metformina não diferiram significativamente entre indivíduos normais e pacientes com diabetes tipo 2, quando analisados de acordo com o sexo (homens = 19, mulheres = 16). Do mesmo modo, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico de comprimidos de cloridrato de metformina foi comparável em homens e mulheres.

#### **Raça**

Resultados de uma análise farmacocinética da população, incluindo indivíduos brancos, negros e de outras origens étnicas, indicam que a raça não tem qualquer influência na farmacocinética de rosiglitazona.

Não foram realizados quaisquer estudos sobre os parâmetros farmacocinéticos de metformina de acordo com a raça. Em estudos clínicos controlados com cloridrato de metformina em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico foi comparável em brancos ( $n = 249$ ), negros ( $n = 51$ ) e hispânicos ( $n = 24$ ).

## Pediatria

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de estudos em pacientes pediátricos com rosiglitazona ou metformina.

## Indicações

**Avandamet**<sup>®</sup> é indicado como um complemento da dieta e exercícios físicos para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 (diabetes *mellitus* não dependente de insulina), que já são tratados com uma combinação de rosiglitazona e metformina, ou que não sejam adequadamente controlados apenas com metformina.

O tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 deve incluir o controle da dieta. A restrição calórica, a perda de peso e os exercícios físicos são essenciais para o tratamento apropriado do paciente diabético, porque ajudam a melhorar a sensibilidade à insulina. Isso é importante não apenas no tratamento primário de diabetes tipo 2, mas também na manutenção da eficácia do tratamento medicamentoso. Antes de iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, as causas secundárias do controle glicêmico insatisfatório, como por exemplo uma infecção, devem ser investigadas e tratadas.

## Contra-indicações

**Avandamet**<sup>®</sup> é contra-indicado em pacientes com:

- Hipersensibilidade conhecida ao maleato de rosiglitazona, cloridrato de metformina ou qualquer outro componente da fórmula.
- Cetoacidose diabética ou pré-coma.
- Insuficiência renal (p. ex., níveis séricos de creatinina > 135 mcmol/L em homens e 110 mcmol/L em mulheres).

## Precauções e Advertências

### Diabetes *mellitus* tipo 1

Devido a seu mecanismo de ação, a rosiglitazona é ativa apenas na presença de insulina. Portanto, **Avandamet**<sup>®</sup> não deve ser usado no tratamento de diabetes tipo 1.

### Mulheres Anovulatórias no Período Pré-menopausa

O tratamento com rosiglitazona, assim como outras tiazolidinedionas, pode resultar em reinício da ovulação, em mulheres anovulatórias no período pré-menopausa. Como consequência do aumento da sensibilidade à insulina, essas pacientes podem correr maior risco de engravidar enquanto estiverem em tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup>. Assim, medidas adequadas de contracepção em mulheres no período pré-menopausa devem ser recomendadas.

Embora certo desequilíbrio hormonal tenha sido observado em estudos pré-clínicos, a relevância clínica desse achado não é conhecida. Se ocorrer disfunção menstrual imprevista, os benefícios da continuidade do tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup> devem ser reavaliados.

### Insuficiência Cardíaca/Edema

Em estudos pré-clínicos, tiazolidinedionas, incluindo as rosiglitazonas, causaram aumento do volume plasmático e hipertrofia cardíaca induzida por aumento da pré-carga. Em dois estudos ecocardiográficos projetados para diagnosticar alterações de no mínimo 10% de massa ventricular esquerda em pacientes com diabetes tipo 2, não foram evidenciadas modificações deletérias na estrutura ou na função cardíaca. Pacientes com insuficiência cardíaca grave [Classes III e IV, New York Heart Association (NYHA) e insuficiência cardíaca aguda] não foram estudados durante as

pesquisas clínicas com rosiglitazona. **Avandamet**<sup>®</sup> não é recomendado nesses pacientes, a menos que o benefício potencial esperado seja considerado superior ao risco potencial.

Assim como outras tiazolidinedionas, a rosiglitazona pode causar retenção de líquidos, o que pode exacerbar ou levar a sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. A retenção de líquidos pode raramente apresentar-se como um ganho de peso rápido e excessivo. Todos os pacientes, principalmente aqueles recebendo tratamento concomitante com sulfoniluréias ou insulina, aqueles com insuficiência cardíaca leve a moderada (Classes I e II NYHA) e aqueles em risco de insuficiência cardíaca, devem ser monitorados para detecção de sinais e sintomas de reações adversas relacionadas à retenção de líquidos, incluindo insuficiência cardíaca.

### **Distúrbios Oculares**

Foram recebidos alguns relatos de início recente ou agravamento de edema macular diabético, com o uso de rosiglitazona no período pós-comercialização. Muitos desses pacientes apresentavam edema periférico concomitante. Em alguns casos, os eventos visuais desapareceram ou melhoraram após a descontinuação do fármaco. Os prescritores devem estar alertas para a possibilidade de edema macular se os pacientes relatarem distúrbios na acuidade visual.

### **Hipoglicemia**

Pacientes que fazem uso de **Avandamet**<sup>®</sup> podem ter risco dose-dependente de desenvolver hipoglicemia relacionada à dose ao receberem combinação que contenha alguma sulfoniluréia ou insulina. Por isso, pode ser necessária a redução na dose do agente concomitante.

### **Saúde Óssea**

Em um estudo que acompanhou por 4 a 6 anos pacientes com diagnóstico recente de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e em que se avaliou o controle da glicemia em monoterapia, se observou um aumento da taxa de fraturas ósseas em pacientes do sexo feminino tratadas com rosiglitazona (9,3%, 2,7 pacientes por 100 pacientes/ano) quando comparadas à metformina (5,1%, 1,5 paciente por 100 pacientes/ano) e a glibenclamida (3,5%, 1.3 pacientes por 100 pacientes/ano). A maioria das fraturas observadas em pacientes do sexo feminino que utilizaram a rosiglitazona ocorreu em membro superior (úmero), mão ou pé. O risco de fratura deve ser considerado, especialmente nos pacientes do sexo feminino tratados com rosiglitazona e deve-se atentar para a avaliação e manutenção da saúde óssea conforme os padrões de cuidado atuais.

### **Aumento de Peso**

Aumento de peso relacionado à dose foi observado com maleato de rosiglitazona, quer em monoterapia ou em combinação com outros agentes hipoglicêmicos.



**Tabela 2. Alterações de Peso (kg) em Relação aos Valores Basais durante Estudos Clínicos com maleato de rosiglitazona como Monoterapia ou em Combinação com metformina**

Monoterapia	Duração	Grupo de Controle		rosiglitazona 4 mg	rosiglitazona 8 mg
			Mediana (25°, 75° percentil)	Mediana (25°, 75° percentil)	Mediana (25°, 75° percentil)
rosiglitazona	26 semanas	placebo	-0,9 kg (-2,8; 0,9)	1,0 kg (-0,9; 3,6)	3,1 kg (1,1; 5,8)
rosiglitazona	52 semanas	sulfoniluréia	2,0 kg (0; 4,0)	2,0 kg (-0,6; 4,0)	2,6 kg (0; 5,3)
<b>Tratamento combinado</b>					
rosiglitazona/metformina	26 semanas	metformina	-1,4 kg (-3,2; 0,2)	0,8 kg (-1,0; 2,6)	2,1 kg (0; 4,3)

O mecanismo de aumento de peso ainda não está claro, mas provavelmente envolve uma combinação de retenção líquida e acúmulo de gordura.

### Acidose Láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina. Os casos relatados em pacientes em tratamento com metformina ocorreram principalmente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa (veja abaixo). Os fatores de risco associados à acidose láctica, p. ex., diabetes inadequadamente controlado, cetose, jejum prolongado, ingestão excessiva de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada com hipoxia, devem ser avaliados antes do início do tratamento com metformina e, portanto, do tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup>.

Se houver suspeitas de acidose láctica, **Avandamet**<sup>®</sup> deve ser descontinuado e o paciente deve ser hospitalizado imediatamente. (Ver *Superdosagem*.)

### Insuficiência Renal

São limitados os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal sendo tratados com rosiglitazona. Como metformina é eliminada pelos rins, os níveis séricos de creatinina devem ser determinados antes de iniciar-se o tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup>, e regularmente a partir de então. **Avandamet**<sup>®</sup> não deve ser usado em pacientes com níveis séricos de creatinina > 135 mc mol/L (homens) ou > 110 mc mol/L (mulheres).

Cautela especial deve ser empregada em pacientes com alto risco de insuficiência renal, p. ex., idosos ou em situações em que a função renal pode ser prejudicada, como desidratação, infecção grave ou choque.

### Agentes de Contraste Iodados

A administração intravascular de materiais de contraste iodados em estudos radiológicos pode levar à insuficiência renal. Portanto, devido ao componente metformina, **Avandamet**<sup>®</sup> deve ser descontinuado antes ou na ocasião do estudo com contraste iodado e não deve ser reinstituído até que a função renal tenha sido confirmada como normal.

### Insuficiência Hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A, escore ≤ 6), nenhum ajuste da dose de rosiglitazona é necessário. No entanto, como a insuficiência hepática é um fator de risco para acidose láctica com metformina, **Avandamet**<sup>®</sup> não é recomendado com alterações da função hepática. (Ver Acidose Láctica em *Precauções e Advertências*.)

## Cirurgia

A metformina e, portanto, **Avandamet**<sup>®</sup>, deve ser descontinuada 48h antes de cirurgia eletiva com anestesia geral, e normalmente não deve ser reinstituída antes de 48h depois da cirurgia.

## Administração com Outros Medicamentos

O monitoramento rigoroso do controle glicêmico e o ajuste da dose dos componentes rosiglitazona ou metformina podem ser necessários, quando **Avandamet**<sup>®</sup> for co-administrado com inibidores ou indutores de CYP2C8 ou agentes catiônicos que são eliminados por secreção tubular renal. (Ver *Posologia, Interações e Farmacocinética*.)

## Informações aos Pacientes

Os pacientes devem ser informados:

Sobre os riscos e vantagens potenciais de **Avandamet**<sup>®</sup> e de modos de tratamento alternativos. Os pacientes também devem ser informados sobre a importância da adesão à dieta, perda de peso e a um programa de exercícios físicos regulares, porque essas práticas ajudam a melhorar a sensibilidade à insulina. A importância dos testes regulares dos níveis sanguíneos de glicose, hemoglobina glicosilada (HbA1c), função renal e parâmetros hematológicos deve ser enfatizada. Os pacientes devem ser informados de que **Avandamet**<sup>®</sup> pode demandar 1 a 2 semanas após o início do tratamento para evidenciar resultados. No entanto, pode levar de 2 a 3 meses para que se observe o efeito pleno da melhora glicêmica.

Os riscos de acidose láctica, seus sintomas e condições que predisõem ao seu desenvolvimento, conforme descrito na seção de *Precauções e Advertências*, devem ser explicados aos pacientes. Os pacientes devem ser aconselhados a descontinuar **Avandamet**<sup>®</sup> imediatamente (e a notificar prontamente seu médico) se observarem a ocorrência de hiperventilação não explicada, mialgia, mal-estar, sonolência incomum, ou outros sintomas não-específicos. Uma vez que um paciente esteja estabilizado em qualquer nível de dose de **Avandamet**<sup>®</sup>, sintomas gastrointestinais, que são comuns durante o início do tratamento com metformina, são improváveis de estar relacionados ao medicamento. A ocorrência tardia de sintomas gastrointestinais pode ser causada por acidose láctica ou outra doença grave.

Os pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, seja aguda ou crônica, enquanto estiverem em tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup>.

Os pacientes que experimentarem um aumento extraordinariamente rápido de peso ou edema, ou que desenvolverem falta de ar ou outros sintomas de insuficiência cardíaca durante o tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup> devem relatar imediatamente esses sintomas a seu médico, e o impacto clínico dessas mudanças deve ser avaliado.

## Gravidez e Lactação

### Fertilidade

O tratamento com rosiglitazona, assim como outras tiazolidinedionas, pode resultar em reinício da ovulação em mulheres anovulatórias com resistência à insulina, na fase pré-menopausa. Como consequência da melhor sensibilidade à insulina, essas pacientes pode estar em risco de engravidar, se um método de contracepção adequado não for usado.

Apesar do desbalanço hormonal ter sido observado em estudos pré-clínicos, o significado clínico deste achado não é conhecido. Se uma inesperada disfunção menstrual acontecer, os benefícios da terapia continuada com **Avandamet**<sup>®</sup> devem ser revistos.

### **Gravidez Categoria C**

Houve relatos que a rosiglitazona atravessa a barreira placentária e que pode ser detectada nos tecidos fetais.

Não há dados adequados para apoiar o uso de **Avandamet**<sup>®</sup> durante a gravidez em seres humanos. O uso de insulina geralmente é recomendado para pacientes com diabetes durante a gravidez. **Avandamet**<sup>®</sup> somente deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

### **Lactação**

Não há dados adequados apoiando o uso de **Avandamet**<sup>®</sup> durante a lactação em seres humanos. **Avandamet**<sup>®</sup> somente deve ser usado durante a lactação se o benefício potencial justificar o risco potencial para o bebê.

O uso de insulina geralmente é recomendado para pacientes com diabetes durante a gravidez e a lactação.

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas**

Não foram observados quaisquer efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas com a rosiglitazona ou a metformina.

### **Interações Medicamentosas**

- **rosiglitazona**

#### **Drogas Metabolizadas pelo Citocromo P<sub>450</sub>**

Estudos sobre o metabolismo de drogas *in vitro* sugerem que a rosiglitazona, em concentrações clinicamente relevantes, não inibe nenhuma das principais enzimas P<sub>450</sub>. Os dados *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada predominantemente por CYP2C8, e em menor proporção por CYP2C9.

A co-administração de rosiglitazona com inibidores de CYP2C8 (P. ex., genfibrozila) resultou em aumento das concentrações plasmáticas de rosiglitazona. (Ver *Farmacocinética*.) Uma vez que há um potencial para aumento no risco de reações adversas relacionadas à dose, uma redução na dose de rosiglitazona pode ser necessária quando inibidores de CYP2C8 forem co-administrados.

A co-administração de rosiglitazona com um indutor de CYP2C8 (ex: rifampicina) resultou em redução das concentrações plasmáticas de rosiglitazona. (Ver *Farmacocinética*.) Portanto, o monitoramento rigoroso do controle glicêmico e alterações no tratamento da diabetes devem ser considerados quando indutores de CYP2C8 forem co-administrados.

A rosiglitazona (4 mg duas vezes ao dia) demonstrou não ter efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de nifedipina e de contraceptivos orais (etinilestradiol e noretindrona), que são predominantemente metabolizados por CYP3A4.

A co-administração de doses terapêuticas de rosiglitazona não teve efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética do estado de equilíbrio ou a farmacodinâmica de outros agentes antidiabéticos orais, incluindo metformina, glibenclamida, glimepirida e acarbose.

**digoxina** - A administração oral repetida de rosiglitazona (8 mg uma vez ao dia) por 14 dias não alterou a farmacocinética do estado de equilíbrio de digoxina (0,375 mg uma vez ao dia) em voluntários sadios.

**varfarina** - A administração repetida de rosiglitazona não teve nenhum efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do estado de equilíbrio de enantiômeros de varfarina.

**álcool** - A administração única de uma quantidade moderada de álcool não aumentou o risco de hipoglicemia aguda em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com rosiglitazona.

**ranitidina** - O pré-tratamento com ranitidina (150 mg duas vezes ao dia por 4 dias) não alterou a farmacocinética de doses únicas orais ou intravenosas de rosiglitazona em voluntários sadios. Esses resultados indicam que a absorção de rosiglitazona oral não é alterada em condições acompanhadas por aumentos no pH gastrintestinal.

- **metformina**

**furosemida** - Um estudo de interação medicamentosa com metformina-furosemida, com dose única, em indivíduos sadios demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos dos dois compostos foram afetados pela co-administração. A furosemida aumentou a  $C_{máx}$  plasmática e sanguínea de metformina em 22% e a AUC sanguínea em 15%, sem nenhuma alteração significativa no *clearance* renal de metformina. Quando administrada com metformina, a  $C_{máx}$  e a AUC de furosemida foram 31% e 12% mais baixas, respectivamente, do que quando aquele fármaco foi administrado como monoterapia, e a meia-vida terminal diminuiu em 32%, sem nenhuma alteração significativa no *clearance* renal de furosemida. Nenhuma informação está disponível sobre a interação de metformina e furosemida quando co-administradas cronicamente.

**nifedipina** - Um estudo de interação medicamentosa com metformina-nifedipina, com dose única, em voluntários sadios normais, demonstrou que a co-administração de nifedipina aumentou a  $C_{máx}$  e a AUC de metformina em 20% e 9%, respectivamente, e aumentou a quantidade eliminada na urina. O  $T_{máx}$  e a meia-vida não foram afetados. A nifedipina parece intensificar a absorção de metformina. A metformina teve efeitos mínimos sobre a nifedipina.

**drogas catiônicas** - Drogas catiônicas (p. ex., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima e vancomicina), que são eliminadas por secreção tubular renal, teoricamente têm o potencial para interação com metformina, competindo pelos sistemas comuns de transporte tubular renal. Portanto, um monitoramento rigoroso dos pacientes e alterações no tratamento da diabetes deve ser considerado quando medicações catiônicas que são eliminadas através de secreção tubular renal forem co-administradas. (Ver *Farmacocinética*.)

**álcool** - Há um aumento do risco de acidose láctica em intoxicação aguda por álcool devido ao componente metformina de **Avandamet**<sup>®</sup>.

**outros** - Certas drogas tendem a produzir hiperglicemia, podendo levar a uma perda do controle glicêmico. Essas drogas incluem a tiazida e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, produtos para a tireóide, estrogênios, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e a isoniazida. Quando essas drogas são administradas em pacientes tratados com **Avandamet**<sup>®</sup>, eles devem ser cuidadosamente observados para manter um adequado controle glicêmico. Em voluntários sadios, a metformina e o propranolol, e a metformina e o ibuprofeno, não foram afetados quando co-administrados em estudos de interação de dose única.

A metformina tem baixa ligação a proteínas plasmáticas e, portanto, é menos provável que interaja com fármacos com alta ligação a proteínas, tais como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida.

## Reações Adversas

As reações adversas medicamentosas (RAMs) estão listadas abaixo, por classe de sistema orgânico e frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.

### Avandamet®

Em estudos clínicos, o perfil de segurança de **Avandamet®** foi similar àquele dos componentes individuais.

As afirmações a seguir refletem as informações disponíveis sobre o perfil de eventos adversos dos componentes individuais de rosiglitazona e metformina.

### rosiglitazona

#### Dados de Estudos Clínicos

As frequências de eventos muito comuns, comuns e incomuns foram determinadas a partir de dados de segurança combinados de uma população de estudos clínicos de  $>5.000$  pacientes tratados com rosiglitazona.

As categorias de frequência foram atribuídas com base nas diferenças de frequência, ao invés da frequência absoluta, entre os grupos de tratamento e de placebo ou de comparação de modo a estimar a porção de RAMs que pode ser atribuída à rosiglitazona. Para RAMs relacionadas à dose, a categoria de frequência reflete a dose mais alta de rosiglitazona. As categorias de frequência não respondem por outros fatores, como duração do estudo, condições preexistentes e características iniciais do paciente. As categorias de frequência de RAM atribuídas com base na experiência dos estudos clínicos podem não refletir a frequência de eventos adversos que ocorrem durante a prática clínica normal.

#### Distúrbios Gerais

##### Edema

Monoterapia com rosiglitazona vs. placebo	Comum
rosiglitazona + metformina vs. metformina isolada	Comum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Muito comum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Muito comum

Edema foi geralmente dose-dependente, de natureza leve a moderada e foi observado com mais frequência quando rosiglitazona foi usado em combinação com uma sulfoniluréia ou com insulina.

#### Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

##### Anemia

Monoterapia com rosiglitazona vs. placebo	Comum
rosiglitazona + metformina vs. metformina isolada	Comum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Comum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Muito comum

A anemia (redução nos níveis de hemoglobina) foi geralmente dose-dependente e de natureza leve a moderada.

#### Distúrbios do Metabolismo e de Nutrição

##### Hipercolesterolemia

Monoterapia com rosiglitazona vs. placebo	Comum
---	-------

rosiglitazona + metformina vs. metformina isolada	Incomum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Comum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Comum

### **Aumento de Peso**

Monoterapia com rosiglitazona vs. placebo	Comum
rosiglitazona + metformina vs. metformina isolada	Comum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Comum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Comum

O aumento de peso foi geralmente relacionado à dose.

### **Hipoglicemia**

rosiglitazona + metformina vs. metformina isolada	Comum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Comum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Muito comum

Hipoglicemia foi geralmente de natureza leve a moderada e dose-dependente, quando rosiglitazona foi usada em combinação com uma sulfoniluréia ou com insulina.

### **Aumento do Apetite**

Monoterapia com rosiglitazona vs. placebo	Incomum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Incomum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Incomum

### **Distúrbios Cardíacos**

#### **Insuficiência Cardíaca Congestiva/Edema Pulmonar**

rosiglitazona + insulina vs. insulina	Comum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Incomum

Um aumento na incidência de insuficiência cardíaca foi observado quando rosiglitazona (nas concentrações de 4 mg e 8 mg) foi acrescentado a esquemas de tratamento que incluem sulfoniluréia ou insulina. O número de eventos foi muito baixo para que se confirmasse uma relação com a dose. No entanto, a incidência de insuficiência cardíaca pareceu mais alta com rosiglitazona 8 mg, em comparação com rosiglitazona 4 mg (dose diária total).

#### **Eventos Tipicamente Associados com Isquemia Cardíaca**

rosiglitazona + insulina vs. insulina	Comum
---------------------------------------	-------

Um número pequeno de eventos tipicamente associados com isquemia cardíaca foi observado com rosiglitazona em combinação com insulina e esses eventos ocorreram em uma frequência mais alta ao administrar a terapia combinada (2,77%) em comparação com insulina como monoterapia (1,36%).

Em uma análise retrospectiva dos dados de estudos clínicos combinados, a incidência total de eventos tipicamente associados com isquemia cardíaca foi mais alta para esquemas contendo rosiglitazona, 1,99% versus comparadores, 1,51% [Razão de risco 1,31 (intervalo de confiança de 95% 1,01-1,70)].

Em um estudo de observação de grande porte, no qual os pacientes tinham características iniciais semelhantes, a incidência de desfecho composto de "infarto do miocárdio e revascularização coronariana" foi de 1,75 evento por 100 pacientes-ano para esquemas contendo rosiglitazona e 1,76 evento por 100 pacientes-ano para outros agentes antidiabéticos [Razão de risco 0,93 (intervalo de confiança de 95% 0,80-1,10)].

Ainda não se estabeleceu uma relação causal entre os eventos de isquemia cardíaca e a administração de rosiglitazona.

### **Distúrbios Gastrointestinais**

#### **Constipação**

Monoterapia com rosiglitazona vs. placebo	Incomum
rosiglitazona + metformina vs. metformina isolada	Comum
rosiglitazona + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia isolada	Incomum
rosiglitazona + insulina vs. insulina isolada	Incomum

Constipação é em geral leve a moderada.

### **Musculoesquelético, Tecido Conjuntivo e Distúrbio dos Ossos Fratura Óssea**

Monoterapia com rosiglitazona vs. metformina Comum

Monoterapia com rosiglitazona vs. glibenclamida Comum

A maioria das fraturas observadas em pacientes do sexo feminino que utilizaram a rosiglitazona ocorreu em membro superior (úmero), mão ou pé.

### **Dados Pós-comercialização**

As categorias de frequência de reações adversas medicamentosas foram atribuídas com base nas frequências de eventos adversos relatados pós-comercialização com rosiglitazona, independentemente da dose ou do tratamento antidiabético concomitante. Eventos raros e muito raros foram determinados a partir de dados pós-comercialização, e referem-se à taxa percentual de relatos, preferencialmente à frequência absoluta.

### **Distúrbios do Sistema Imune**

#### **Reação anafilática**

**Muito rara**

#### **Distúrbios Cardíacos**

Insuficiência cardíaca congestiva/edema pulmonar Raro

Relatos pós-comercialização referentes a transtornos cardíacos foram recebidos raramente para rosiglitazona, quer como monoterapia ou em combinação com outros agentes antidiabéticos orais.

#### **Distúrbios Oculares**

Edema macular Muito raro

#### **Distúrbios Hepatobiliares**

Disfunção hepática, evidenciada principalmente por níveis elevados de enzimas hepáticas Raro

Uma relação causal com rosiglitazona não foi estabelecida. Anormalidades hepáticas são reconhecidamente comuns em pacientes com diabetes. Em um programa clínico de grande porte (4.327 pacientes tratados com rosiglitazona), a incidência de elevações de ALT > 3 vezes o limite máximo da faixa normal foi igual à observada com placebo (0,2%) e inferior àquela dos comparadores ativos (0,5% para metformina/sulfoniluréias). A incidência de todos os relatos de experiências adversas relacionadas aos sistemas hepático e biliar também foi baixa e igual à observada com placebo (0,7%).

#### **Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos**

Angioedema Muito raro

Urticária	Muito raro
<i>Rash</i>	Muito raro
Prurido	Muito raro

### **Distúrbios Oculares**

Edema macular	Muito raro
---------------	------------

### **metformina**

#### **Dados de Estudos Clínicos e Dados Pós-comercialização**

Os eventos adversos são listados abaixo por classe de sistema orgânico e por categoria de frequência. As categorias de frequência baseiam-se em informações disponíveis no domínio público. Os eventos muito comuns e comuns são consistentes com eventos identificados em um cenário de estudos clínicos, e essas categorias de frequência refletem uma incidência superior em relação ao placebo. Os eventos muito raros são consistentes com eventos identificados a partir de dados de relatos espontâneos pós-comercialização e, portanto, as categorias de frequência refletem as taxas percentuais de relatos.

#### **Distúrbios Gastrointestinais**

Sintomas gastrointestinais	Muito comuns
----------------------------	--------------

Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite. Esses sintomas ocorrem com mais frequência com doses mais altas e durante o início do tratamento e desaparecem espontaneamente, na maioria dos casos.

#### **Distúrbios do Metabolismo e de Nutrição**

Acidose láctica	Muito raro
Deficiência de vitamina B12	Muito raro

O tratamento de longa duração com metformina foi associado com uma redução na absorção de vitamina B12, que pode, muito raramente, resultar em deficiência de vitamina B12 clinicamente significativa.

#### **Distúrbios do Sistema Nervoso**

Sabor metálico	Comum
----------------	-------

#### **Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos**

Eritema	Muito raro
---------	------------

Eritema leve foi relatado em alguns indivíduos hipersensíveis.

#### **Posologia e Administração**

O tratamento com **Avandamet**<sup>®</sup> deve ser individualizado para cada paciente. Os níveis de glicemia de jejum (FPG) devem ser usados para determinar a resposta terapêutica a **Avandamet**<sup>®</sup>.

**Avandamet**<sup>®</sup> pode ser ingerido com ou sem alimentos. A ingestão de **Avandamet**<sup>®</sup> com ou após as refeições pode reduzir os sintomas gastrointestinais associados com metformina.

#### **Populações**

- Adultos



**Avandamet®** como Tratamento de Segunda Linha. A seleção da dose de **Avandamet®** como tratamento de segunda linha deve ter como base as doses atuais de rosiglitazona e/ou metformina administradas ao paciente.

Para pacientes inadequadamente controlados em monoterapia com metformina: a dose inicial usual de **Avandamet®** é de 4 mg de rosiglitazona (dose diária total) mais a dose de metformina já sendo administrada ao paciente (consulte a Tabela 3).

Para pacientes inadequadamente controlados em monoterapia com rosiglitazona: a dose inicial usual de **Avandamet®** é 1000 mg de metformina (dose diária total), mais a dose de rosiglitazona já sendo administrada ao paciente (consulte a Tabela 3).

**Tabela 3. Dose Inicial com Avandamet® para tratamento de segunda linha**

Tratamento Prévio	Dose Inicial Usual com Avandamet®	
	Concentração dos comprimidos	Número de comprimidos
metformina* 1.000 mg/dia	2 mg/500 mg	1 comprimido 2 x dia
rosiglitazona 4 mg/dia	2 mg/500 mg	1 comprimido 2 x dia
8 mg/dia	4 mg/500 mg	1 comprimido 2 x dia

\* Para pacientes tratados com doses de cloridrato de metformina entre 1.000 e 2.000 mg/dia, o início do tratamento com **Avandamet®** deve ser determinado caso a caso.

Ao transferir o paciente do tratamento combinado com rosiglitazona + metformina na forma de comprimidos separados. A dose inicial usual de **Avandamet®** é a dose de rosiglitazona e metformina já em uso.

Se um controle glicêmico adicional for necessário. A dose diária de **Avandamet®** pode ser elevada, em aumentos de 4 mg de rosiglitazona e/ou 500 mg de metformina, até a dose diária total máxima recomendada de 8 mg/2.000 mg. O efeito total do ajuste da dose pode não ser observado por um prazo de 8 a 12 semanas (para o componente rosiglitazona) e por 1 a 2 semanas (para o componente metformina).

- **Crianças**

Não há dados disponíveis que forneçam suporte ao uso de **Avandamet®** em crianças menores de 18 anos de idade. Portanto, seu uso nessa faixa etária não é recomendado.

- **Idosos**

A administração inicial e de manutenção de **Avandamet®** deve ser conservadora em pacientes com idade avançada, devido ao potencial para diminuição da função renal nessa população. Qualquer ajuste de dose deve basear-se em uma avaliação cuidadosa da função renal. Geralmente, pacientes idosos, debilitados e malnutridos devem evitar o uso precoce da dose máxima de **Avandamet®**. O monitoramento da função renal é necessário para ajudar na prevenção de acidose láctica associada a metformina, principalmente em pacientes idosos (consulte *Precauções e Advertências*).

- **Insuficiência Renal**

Consulte *Contra-indicações e Precauções e Advertências*.

- **Insuficiência Hepática**

Consulte *Precauções e Advertências*.

- **Avandamet® em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Leve a Moderada**

Em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada (NYHA classe I ou II), a dose do componente rosiglitazona deve ser iniciada em 4 mg/dia. Os aumentos na dose do componente rosiglitazona para 8 mg/dia devem ser implementados cuidadosamente, após avaliação clínica apropriada para determinar o risco do paciente em desenvolver reações adversas relacionadas à retenção de líquido.

## **Superdosagem**

### **maleato de rosiglitazona**

Poucos dados estão disponíveis no que diz respeito à superdosagem no homem. Em estudos clínicos com voluntários, a rosiglitazona foi administrada em doses orais únicas de até 20 mg, tendo sido bem tolerada. Na eventualidade de uma superdosagem, deve ser iniciado o tratamento de suporte apropriado, de acordo com o estado clínico do paciente. A rosiglitazona exibe alta ligação a proteínas e não é removida por hemodiálise.

### **cloridrato de metformina**

Não foram observados casos de hipoglicemia com a ingestão de até 85 gramas de metformina, apesar de ter ocorrido acidose láctica nessas circunstâncias. (Ver *Precauções e Advertências*.) A metformina é dialisável, com um *clearance* de até 170 ml/min sob boas condições hemodinâmicas. Deste modo, a hemodiálise pode ser útil para a remoção da metformina acumulada em pacientes nos quais há suspeita de superdosagem.

### **ATENÇÃO:**

**Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero - Espanha  
Av. Extremadura, 309400 - Burgos  
Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10  
Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0202

Farm. Resp.: Milton de Oliveira  
CRF-RJ Nº 5522

<p><b>Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800 701 22 33 Discagem Direta Gratuita</b></p>
--

BL\_ARANDA\_avamet\_GDS\_16\_IPI13\_ANVISA\_V04 sni