

MODELO DE BULA

Avandia® maleato de rosiglitazona

Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimido revestido (Tiltab)
Apresentado em embalagem contendo:
Avandia® 4 mg: 7, 14, 28 e 56 comprimidos.
Avandia® 8 mg: 7 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido de **4 mg** contém:

- . maleato de rosiglitazona.....5,30 mg
(equivalente a 4 mg de rosiglitazona)
- . excipientes q.s.p.....1 comp.

Cada comprimido de **8 mg** contém:

- . maleato de rosiglitazona10,60 mg
(equivalente a 8 mg de rosiglitazona)
- . excipientes q.s.p..... 1 comp.

Excipientes: amidoglicolato de sódio, hipromelose, celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, polietilenoglicol 3000, triacetina, óxido amarelo de ferro E 172 (4 mg), óxido vermelho de ferro E 172, talco (4 mg).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Avandia® reduz a glicose sanguínea em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. É indicado como monoterapia em combinação com dieta e exercícios. Indicado também para uso em combinação com metformina ou sulfoniluréia, quando não houver controle glicêmico adequado com dieta, exercícios e **Avandia®** ou com dieta, exercícios e um dos outros agentes acima listados. Quando a monoterapia com **Avandia®** for estabelecida, pode-se utilizá-lo em combinação com insulina.

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 **Avandia®**, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico.

O uso de **Avandia®** não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando.

Avandia® é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à rosiglitazona ou a qualquer de seus componentes.

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

Não interromper o tratamento com **Avandia**[®] sem o conhecimento do seu médico.

Informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis, 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.

O tratamento de diabetes tipo 2 deve incluir controle da dieta. Restrição calórica, perda de peso e exercícios são essenciais para o tratamento apropriado do paciente diabético porque ajudam a melhorar a sensibilidade à insulina. Isto é importante não apenas no tratamento inicial de diabetes tipo 2 mas também na manutenção da eficácia do tratamento medicamentoso.

Avandia[®] pode ser ingerido com ou sem alimentos.

O uso de **Avandia**[®] pode causar reaparecimento da ovulação em mulheres que possuem resistência à insulina e estão na fase anovulatória pré-menopausa. 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 **Avandia**[®] devem relatar imediatamente esses sintomas a seu médico para que este avalie o impacto clínico dessas mudanças.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Quando **Avandia**[®] é usado em combinação com outros agentes hipoglicêmicos orais, o risco de hipoglicemia, seus sintomas e tratamento, e condições que predisponham o seu aparecimento, devem ser explicados ao paciente e aos seus familiares.

Não é recomendado o uso de **Avandia**[®] em pacientes com menos de 18 anos.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacologia Clínica

Farmacodinâmica

Mecanismo de Ação

A rosiglitazona, um membro da classe tiazolidinediona de agentes antidiabéticos, melhora o controle glicêmico, aumentando a sensibilidade à insulina. A rosiglitazona é um agonista potente e altamente seletivo para os receptores gama ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ). Em seres humanos, os receptores PPAR γ são encontrados em tecidos-alvo importantes para a ação da insulina, como tecido adiposo, músculo-esquelético e fígado. A ativação dos receptores nucleares PPAR γ 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 γ também participam da regularização do metabolismo de ácidos graxos.

A resistência à insulina é um aspecto comum que caracteriza a patogênese do diabetes tipo 2. A atividade antidiabética de 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 em 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 rato Zucker obeso fa/fa. A rosiglitazona também previne o desenvolvimento de diabetes evidente em modelos de camundongos db/db e ratos gordos diabéticos Zucker fa/fa. Além disso, a rosiglitazona previne o desenvolvimento de proteinúria e dano renal em ratos Zucker e aumenta o teor de insulina pancreática em camundongos db/db e ratos ZDF tratados.

Esses dados foram preditores do efeito clínico em pacientes com diabetes tipo 2 que foram tratados com **Avandia**[®], seja como monoterapia ou em combinação com sulfoniluréias ou metformina. Observou-se um aumento da sensibilidade à insulina (redução da resistência à insulina) e um aumento da função das células beta após 26 semanas de tratamento com **Avandia**[®] utilizando o modelo de avaliação da homeostase (HOMA). Nesses estudos, reduções nas concentrações plasmáticas médias do produto da divisão pró-insulina também foram observadas.

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

Farmacocinética e Metabolismo da Droga

A concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e a área sob a curva (AUC) da rosiglitazona aumentam de maneira proporcional à dose ao longo da faixa de doses terapêuticas (Tabela 1). A meia-vida de eliminação é de 3 a 4 horas e é independente da dose.

Tabela 1. Parâmetros Farmacocinéticos Médios (DP) para Rosiglitazona após Doses Oraís Únicas (n = 32)

Parâmetro	1 mg Jejum	2 mg Jejum	8 mg Jejum	8 mg Pós-prandial
AUC _(0-inf) [ng.h/ml]	358 (112)	733 (184)	2.971 (730)	2.890 (795)
$C_{m\acute{a}x}$ [ng/ml]	76 (13)	156 (42)	598 (117)	432 (92)
Meia-vida [h]	3,16 (0,72)	3,15 (0,39)	3,37 (0,63)	3,59 (0,70)
CL/F* [l/h]	3,03 (0,87)	2,89 (0,71)	2,85 (0,69)	2,97 (0,81)

* CL/F = Clearance oral.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da rosiglitazona é 99%. As concentrações plasmáticas máximas são observadas cerca de 1 hora após a administração. A administração de rosiglitazona com a alimentação não resultou em alterações na exposição total (AUC), mas houve uma redução de aproximadamente 28% em $C_{m\acute{a}x}$ e um prolongamento em $T_{m\acute{a}x}$ (1,75 hora). Estas alterações provavelmente não são clinicamente significativas; portanto, **Avandia**[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição oral (V_{ss}/F) médio (CV%) da 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.

Metabolismo

A rosiglitazona é extensivamente metabolizada, e nenhuma droga inalterada é eliminada na urina. As principais vias de metabolismo foram N-desmetilação e hidroxilação, seguidas por conjugação com sulfato e ácido glucurônico. Todos os metabólitos circulantes são consideravelmente menos potentes do que o composto original e, portanto, não se espera que contribuam para a atividade sensibilizante à insulina de rosiglitazona. Dados *in vitro* demonstram que a rosiglitazona é metabolizada principalmente pela isoenzima 2C8 do citocromo P₄₅₀ (CYP), com CYP2C9 contribuindo como uma via de menor importância.

Um estudo conduzido em dez voluntários sadios normais mostrou que genfibrozila (um inibidor de CYP2C8), administrada na dose de 600 mg duas vezes ao dia, aumentou a exposição sistêmica à rosiglitazona em duas vezes mais no estado de equilíbrio. Outros inibidores de CYP2C8 demonstraram causar um aumento moderado na exposição sistêmica à rosiglitazona.

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%.

Um estudo de interação de 22 pacientes adultos com psoríase examinou o efeito de doses repetidas de rosiglitazona (8 mg como dose única por 8 dias) sobre a farmacocinética de metotrexato oral, administrado em doses orais únicas de 5 a 25 mg por semana. Após 8 dias de administração de rosiglitazona, a $C_{\text{máx}}$ e a $AUC_{(0-\text{inf})}$ 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 administradas na ausência de rosiglitazona.

Eliminação

Após administração oral ou intravenosa do 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 ao [C14] variou de 103 a 158 horas.

Farmacocinética da População em Pacientes com Diabetes Tipo 2

As análises farmacocinéticas da população de três grandes estudos clínicos, incluindo 642 homens e 405 mulheres com diabetes tipo 2 (idades de 35 a 80 anos), mostraram que a farmacocinética de rosiglitazona não é influenciada pela idade, raça, tabagismo ou consumo de álcool. Tanto o *clearance* oral (CL/F) quanto o volume de distribuição (Vss/F) no estado de equilíbrio demonstraram aumentar com aumentos de peso corporal. Ao longo da faixa de peso observada nestas análises (50 a 150 kg), a faixa de valores previstos de CL/F e Vss/F variou em < 1,7 vez e < 2,3 vezes, respectivamente. Além disso, o CL/F de rosiglitazona demonstrou ser influenciado pelo peso e sexo, sendo mais baixo (cerca de 15%) em pacientes do sexo feminino.

Populações Especiais de Pacientes

- Insuficiência Renal

Não há diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da rosiglitazona em pacientes com insuficiência renal leve a grave ou em pacientes dependentes de hemodiálise, em comparação com indivíduos com função renal normal. Portanto, nenhum ajuste da dose é necessário nesses pacientes recebendo **Avandia**[®]. Uma vez que a metformina é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal, a co-administração de metformina com **Avandia**[®] é contra-indicada nesses pacientes.

- Insuficiência Hepática

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

O tratamento com **Avandia**[®] não deve ser iniciado se o paciente exibir evidências clínicas de doença hepática ativa ou níveis séricos aumentados de transaminase (ALT > 2,5x o limite superior da faixa normal) na avaliação basal.

- Idosos

Os resultados da análise farmacocinética da população (n = 716 < 65 anos; n = 331 ≥ 65 anos) mostraram que a idade não afeta de maneira significativa a farmacocinética da rosiglitazona.

- 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 em comparação com pacientes do sexo masculino com o mesmo peso corporal (n = 642).

Como monoterapia e em combinação com metformina, **Avandia**[®] melhorou o controle glicêmico em homens e mulheres. Em estudos da combinação com metformina, a eficácia foi demonstrada, sem diferenças entre os sexos na resposta glicêmica.

Em estudos de monoterapia, uma resposta terapêutica maior foi observada em mulheres. No entanto, em pacientes mais obesos as diferenças entre os sexos foram menos evidentes. Para um determinado índice de massa corpórea (IMC), as mulheres tendem a ter uma massa de gordura maior do que os homens. Como o PPAR γ alvo molecular é expresso em tecidos adiposos, essa característica diferenciadora pode explicar, pelo menos em parte, a maior resposta a **Avandia**[®] em mulheres. Como o tratamento deve ser individualizado, nenhum ajuste da dose é necessário com base unicamente no sexo.

- Raça

Os resultados de uma análise farmacocinética da população, incluindo indivíduos caucasianos, negros e de outras origens étnicas, indicam que a etnia não tem influência sobre a farmacocinética da rosiglitazona.

Indicações

Avandia[®] é indicado em monoterapia, como auxiliar à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Avandia[®] é também indicado para uso como terapia dupla em combinação com metformina ou sulfoniluréia, quando dieta, exercícios e **Avandia**[®] sozinhos ou dieta, exercícios e um dos outros agentes sozinhos não resultam em controle glicêmico adequado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Para pacientes inadequadamente controlados com uma dose máxima de metformina ou sulfoniluréia, **Avandia**[®] deve ser acrescentado, em vez de substituído por metformina ou sulfoniluréia.

Quando a monoterapia com **Avandia**[®] for estabelecida, pode-se utilizá-lo em combinação com insulina.

O controle de diabetes tipo 2 deve incluir controle da dieta. Restrição calórica, perda de peso e exercícios são essenciais para o tratamento apropriado do paciente diabético, porque ajudam a aumentar a sensibilidade à insulina. Isto é importante não apenas no tratamento primário de diabetes tipo 2, mas também na manutenção da eficácia do tratamento medicamentoso. Antes do início do tratamento com **Avandia**[®], causas secundárias do controle glicêmico insatisfatório, por exemplo infecção, devem ser investigadas e tratadas.

Contra-indicações

Avandia[®] é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rosiglitazona ou a qualquer outro componente da fórmula (ver lista de excipientes).

Assim como com outras tiazolidinedionas, **Avandia**[®] é contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca classes III e IV (NYHA) (ver *Precauções e Advertências*).

Precauções e Advertências

Diabetes Mellitus Tipo 1

Devido a seu mecanismo de ação, **Avandia**[®] é ativo somente na presença de insulina. Portanto, **Avandia**[®] não deve ser usado em pacientes com diabetes tipo 1. Pacientes recebendo **Avandia**[®] em combinação com outros agentes hipoglicêmicos podem estar em risco de hipoglicemia, e a redução na dose do agente concomitante pode ser necessária.

Mulheres Anovulatórias na Fase Pré-menopausa

Avandia[®], como outras tiazolidinedionas, pode resultar em reinício da ovulação em mulheres anovulatórias com resistência à insulina, na fase pré-menopausa. Como consequência do

aumento na sensibilidade à insulina, essas pacientes podem estar em risco de engravidar, se um método de contracepção adequado não for usado.

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% da massa ventricular esquerda em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com 8 mg de rosiglitazona por 148 semanas, não foram evidenciadas modificações deletérias em estrutura ou função cardíaca.

Avandia[®], assim como outras tiazolidinedionas, pode causar ou exacerbar a insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes. Após o início do tratamento com **Avandia**[®], e após aumento de doses, os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (incluindo aumento de peso rápido e excessivo, dispnéia e/ou edema). Se estes sinais e sintomas se desenvolverem, a insuficiência cardíaca deve ser controlada de acordo com os procedimentos preconizados atualmente. Além disso, deve-se considerar a descontinuação ou redução da dose de **Avandia**[®].

Avandia[®] não é recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática. **Avandia**[®] é contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca classes III e IV (NYHA) (ver *Contra-indicações*).

Em combinação com insulina, tiazolidinedionas podem aumentar o risco de outros eventos adversos cardiovasculares.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classes I e II (NYHA) tratados com Avandia apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares.

Eventos adversos cardiovasculares emergentes em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classes I e II (NYHA) tratados com Avandia ou placebo (além de antidiabético e terapia para insuficiência cardíaca congestiva)

	Placebo	Avandia
Eventos	N=114	N=110
	n (%)	n (%)
<i>Avaliados por especialistas</i>		
Mortes por eventos cardiovasculares	4 (4)	5 (5)
Piora dos eventos cardiovasculares	4 (4)	7 (6)
• Com hospitalização	4 (4)	5 (5)
• Sem hospitalização	0 (0)	2 (2)
Aparecimento ou piora de edema	10 (9)	28 (25)
Aparecimento ou piora de dispnéia	19 (17)	29 (26)
Aumento na medicação para insuficiência cardíaca congestiva.	20 (18)	36 (33)
Hospitalização por evento cardiovascular*	15 (13)	21 (19)
<i>Reportados pelo investigador, não avaliados por especialistas</i>		
Eventos adversos isquêmicos	5 (4)	10 (9)
• Infarto no miocárdio	2 (2)	5 (5)
• Angina	3 (3)	6 (5)

* Inclui hospitalização por qualquer causa cardiovascular.

Efeitos Hepáticos

Outra droga da classe das tiazolidinedionas, troglitazona, foi associada à hepatotoxicidade idiossincrática, e casos muito raros de insuficiência hepática, transplantes de fígado e morte foram relatados durante o uso clínico pós-comercialização. Em estudos clínicos controlados pré-aprovação em pacientes com diabetes tipo 2, troglitazona foi mais frequentemente associada a elevações clinicamente significativas das enzimas hepáticas (ALT > 3x o limite máximo da faixa normal) em comparação ao placebo e casos muito raros de icterícia reversível foram relatados.

Em estudos clínicos pré-aprovação em 4598 pacientes tratados com **Avandia**, abrangendo aproximadamente 3600 pacientes/anos de exposição, não houve evidências de hepatotoxicidade ou elevação dos níveis de ALT induzidos pela droga.

Em estudos controlados pré-aprovação, 0,2% dos pacientes tratados com **Avandia** tiveram elevações em ALT > 3x o limite máximo da faixa normal, em comparação a 0,2% recebendo placebo e 0,5% recebendo comparadores ativos. As elevações em ALT em pacientes tratados com **Avandia** foram reversíveis e não tiveram relação causal clara com o tratamento com **Avandia**.

Na experiência pós-comercialização com **Avandia**, foram recebidos relatos de hepatite e de elevações das enzimas hepáticas para três vezes ou mais o limite máximo da faixa normal. Muito raramente, esses relatos envolveram insuficiência hepática com e sem um resultado fatal, embora a causalidade não tenha sido estabelecida. Rosiglitazona está estruturalmente relacionada a troglitazona, uma tiazolidinediona não mais comercializada nos Estados Unidos, que foi associada com hepatotoxicidade idiossincrática e raros casos de insuficiência hepática, transplantes de fígado e morte durante o uso clínico. Uma vez que estão pendentes os resultados de estudos clínicos adicionais de grande porte e longa duração, e dados adicionais de segurança pós-comercialização, recomenda-se que os pacientes tratados com **Avandia** sejam submetidos a monitoramento periódico das enzimas hepáticas.

As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início do tratamento com Avandia em todos os pacientes e posteriormente a intervalos periódicos, a critério do profissional de saúde. O tratamento com Avandia não deve ser iniciado em pacientes com níveis basais de enzimas hepáticas elevados (ALT >2,5x o limite máximo da faixa normal). Os pacientes com enzimas hepáticas levemente elevadas (níveis de ALT ≤ 2,5x o limite máximo da faixa normal) no início ou durante o tratamento com Avandia devem ser avaliados para determinar a causa da elevação das enzimas hepáticas. O início ou continuação do tratamento com Avandia em pacientes com leves elevações das enzimas hepáticas deve prosseguir com cautela e incluir cuidadoso acompanhamento clínico, incluindo monitoramento mais freqüente das enzimas hepáticas, para determinar se as elevações nas enzimas hepáticas retrocedem ou pioram. Se a qualquer tempo os níveis de ALT aumentaram para >3x o limite máximo da faixa normal em pacientes em tratamento com Avandia, os níveis de enzimas hepáticas devem ser reexaminados o mais breve possível. Se os níveis de ALT permanecerem >3x o limite máximo da faixa normal, o tratamento com Avandia deve ser descontinuado.

Não há dados disponíveis para avaliar a segurança de **Avandia** em pacientes que experimentam anormalidades hepáticas, disfunção hepática ou icterícia enquanto tratados com troglitazona. **Avandia** não deve ser usado em pacientes que apresentaram icterícia durante o tratamento com troglitazona.

Se qualquer paciente desenvolver sintomas sugestivos de disfunção hepática, que podem incluir náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura inexplicáveis, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de manter ou não o paciente em tratamento com **Avandia** deve ser orientada pelo parecer clínico, dependendo de avaliações laboratoriais. Se icterícia for observada, o tratamento medicamentoso deve ser descontinuado.

O monitoramento das enzimas hepáticas é recomendado antes de iniciar o tratamento com Avandia em todos os pacientes, e periodicamente a partir de então (ver Precauções, Efeitos Hepáticos e Reações Adversas, Níveis de Transaminase Sérica).

Distúrbios Oculares

Relatos muito raros de início recente ou agravamento de edema macular diabético, com redução da acuidade visual, foram observados com **Avandia**® pós-comercialização. Muitos desses pacientes relataram edema periférico concomitante. Em alguns casos, os eventos visuais resolveram-se ou melhoraram após a descontinuação do fármaco. Os médicos devem estar alertas para a possibilidade de edema macular se o paciente relatar distúrbios na acuidade visual.

Hipoglicemia

Pacientes que fazem uso de **Avandia**[®] podem ter risco dose dependente de desenvolver hipoglicemia 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 e em que se avaliou o controle da glicemia em monoterapia, observou-se um aumento das taxas 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 à 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 nas pacientes do sexo feminino tratadas com rosiglitazona e deve-se atentar para a avaliação e manutenção da saúde óssea conforme os padrões de cuidado atuais.

Administração com outros medicamentos.

O monitoramento rigoroso do controle glicêmico e um ajuste da dose de rosiglitazona podem ser necessários quando **Avandia**[®] for co-administrado com inibidores ou indutores de CYP2C8.

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Avandia[®], 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 podem estar em risco de engravidar, se um método de contracepção adequado não for usado.

Apesar de desequilíbrio 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 **Avandia**[®] devem ser revistos.

Gravidez Categoria C

Houve relatos de que **Avandia**[®] atravessa a barreira placentária e pode ser detectado nos tecidos fetais. Não há dados adequados para apoiar o uso de **Avandia**[®] durante a gravidez em seres humanos. **Avandia**[®] 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 **Avandia**[®] durante a lactação em seres humanos. **Avandia**[®] 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.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

Avandia[®] não causa sonolência ou sedação. Não deve prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Interações Medicamentosas

Drogas Metabolizadas pelo Citocromo P₄₅₀

Estudos sobre o metabolismo de drogas *in vitro* sugerem que a rosiglitazona, em concentrações clinicamente relevantes, não inibe nenhuma das principais enzimas P₄₅₀. Dados de estudos *in vitro* demonstraram que a rosiglitazona é predominantemente metabolizada pelo CYP2C8, e numa menor proporção, pelo CYP2C9.

A co-administração de **Avandia**[®] 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 **Avandia**[®] pode ser necessária quando inibidores de CYP2C8 forem co-administrados.

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

Avandia[®] (4 mg, duas vezes ao dia) mostrou não ter efeito clinicamente relevante na farmacocinética da nifedipina e de contraceptivos orais (etinilestradiol e noretindrona), que são predominantemente metabolizados pelo CYP3A4.

A co-administração de doses terapêuticas de **Avandia**[®] não teve efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do estado de equilíbrio ou na farmacodinâmica de outros antidiabéticos orais, incluindo metformina, glibenclamida, glimepirida e acarbose.

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

varfarina. A administração repetida de **Avandia**[®] não teve nenhum efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do estado de equilíbrio dos 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 **Avandia**[®].

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

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. As frequências de eventos muito comuns, comuns e incomuns foram determinadas a partir de dados de segurança combinados de uma população de estudos clínicos com mais de 5.000 pacientes tratados com **Avandia**[®].

Estudos Clínicos

As categorias de frequência foram atribuídas com base nas diferenças na frequência entre os grupos de tratamento e de placebo ou do comparador, em vez de na frequência absoluta, a fim de estimar-se a porção de RAMs que pode ser atribuível a **Avandia**[®]. Para RAMs relacionadas à dose, a categoria de frequência reflete a dose mais alta de **Avandia**[®]. As categorias de frequência não dão conta de outros fatores, incluindo duração variável dos estudos, condições preexistentes e características basais dos pacientes. As categorias de frequência das RAMs atribuídas com base na experiência em estudos clínicos podem não refletir a frequência de eventos adversos ocorrendo durante a prática clínica normal.

Distúrbios Gerais

Edema

Monoterapia Avandia [®] vs. placebo	Comum
Avandia [®] + metformina vs. metformina	Comum
Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Muito comum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Muito comum

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

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Anemia

Monoterapia Avandia [®] vs. placebo	Comum
Avandia [®] + metformina vs. metformina	Comum
Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Comum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Muito comum

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

Distúrbios do Metabolismo e Nutrição

Hipercolesterolemia

Monoterapia Avandia [®] vs. placebo	Comum
Avandia [®] + metformina vs. metformina	Incomum
Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Comum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Comum

Aumento de Peso

Monoterapia Avandia [®] vs. placebo	Comum
Avandia [®] + metformina vs. metformina	Comum
Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Comum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Comum

O aumento de peso foi geralmente dose-dependente.

Hipoglicemia

Avandia [®] + metformina vs. metformina	Comum
Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Comum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Muito comum

Hipoglicemia foi geralmente de natureza leve a moderada e foi dose-dependente, quando **Avandia**[®] foi usado em combinação com uma sulfoniluréia ou insulina. Pacientes recebendo **Avandia**[®] em combinação com insulina ou agentes antidiabéticos orais podem estar em risco de hipoglicemia, e uma redução na dose do agente concomitante pode ser necessária.

Apetite Aumentado

Monoterapia Avandia [®] vs. placebo	Incomum
Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Incomum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Incomum

Distúrbios Cardíacos

Insuficiência Cardíaca Congestiva/Edema Pulmonar

Avandia [®] + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Incomum
Avandia [®] + insulina vs. insulina	Comum

Um aumento na incidência de insuficiência cardíaca foi observado quando **Avandia**[®] (nas doses de 4 mg e 8 mg) foi adicionado aos esquemas de tratamento que incluem sulfoniluréia ou insulina. O número de eventos foi muito pequeno para que se confirmasse uma relação com a dose. No entanto, a incidência de insuficiência cardíaca pareceu mais alta com a dose de **Avandia**[®] 8 mg, em comparação com a dose de 4 mg (dose diária total).

Eventos Tipicamente Associados com Isquemia Cardíaca

Avandia® + insulina vs. insulina	Comum
---	-------

Um número pequeno de eventos tipicamente associados com isquemia cardíaca foi observado com **Avandia®** em combinação com insulina e esses eventos ocorreram com 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 **Avandia®**, 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 por "infarto do miocárdio e revascularização coronariana" foi de 1,75 evento por 100 pacientes-ano para esquemas contendo **Avandia®** 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 **Avandia®**.

Distúrbios Gastrointestinais

Constipação

Monoterapia Avandia® vs. placebo	Incomum
Avandia® + metformina vs. metformina	Comum
Avandia® + sulfoniluréia vs. sulfoniluréia	Incomum
Avandia® + insulina vs. insulina	Incomum

A constipação é geralmente leve a moderada.

Musculoesquelético, Tecido Conjuntivo e Distúrbio dos Ossos

Fratura Óssea

Monoterapia Avandia® vs. metformina	Comum
Monoterapia Avandia® 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 das reações medicamentosas adversas foram atribuídas com base na frequência de relatos de eventos adversos pós-comercialização com **Avandia®**, independentemente da dose ou do tratamento antidiabético concomitante. Eventos raros e muito raros foram determinados pelos dados pós-comercialização e referem-se ao índice de relatos ao invés da frequência real.

Distúrbios do Sistema Imune

Reação anafilática	Muito rara
---------------------------	------------

Distúrbios Cardíacos

Insuficiência cardíaca congestiva/edema pulmonar	Raro
---	------

Os relatos pós-comercialização foram raramente recebidos com **Avandia®** em monoterapia e em combinação com outros agentes antidiabéticos.

Distúrbios Hepatobiliares

Disfunção hepática, evidenciada principalmente por enzimas hepáticas elevadas	Rara
--	------

Uma relação causal com **Avandia**[®] não foi estabelecida.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Angioedema	Muito raro
Urticária	Muito rara
Rash	Muito raro
Prurido	Muito raro

Distúrbios Oculares

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

Posologia e Administração

O controle do tratamento antidiabético deve ser individualizado. Avaliações periódicas da glicemia de jejum devem ser realizadas para a monitoração da resposta terapêutica, antes de fazer o escalonamento da dose.

Avandia[®] pode ser administrado com ou sem alimentação.

Ajustes na dose de **Avandia**[®] podem ser necessários apenas quando **Avandia**[®] é co-administrado com alguns fármacos. (ver *Interações Medicamentosas*).

Monoterapia

A dose inicial usual de **Avandia**[®] é de 4 mg, administrados como dose única diária. Para pacientes que respondem de forma inadequada após 12 semanas de tratamento (conforme avaliação na redução da glicemia de jejum) a dose pode ser aumentada para 8 mg, dose única, ou em doses divididas, duas vezes ao dia. Reduções nos parâmetros glicêmicos pela dose e regime terapêutico estão descritos em Farmacodinâmica e estudos clínicos. Em estudos clínicos, o esquema de 4 mg duas vezes ao dia resultou na maior redução da glicemia de jejum e HbA1c.

Terapia Combinada com metformina

A dose inicial usual de **Avandia**[®], em combinação com metformina é de 4 mg, administrada como dose única diária. A dose de **Avandia**[®] pode ser aumentada para 8 mg/dia, seguido de 8 semanas de terapia, se a redução na glicemia de jejum tiver sido insuficiente. **Avandia**[®] pode ser administrado como dose única pela manhã, ou em doses divididas de manhã e à noite.

Terapia Combinada com sulfoniluréia

Quando usado em combinação com sulfoniluréia, a dose recomendada de **Avandia** é de 4 mg administrados como dose única diária ou em doses fracionadas, duas vezes ao dia. Se os pacientes relatarem hipoglicemia, a dose de sulfoniluréia deve ser reduzida.

Terapia combinada com insulina (adição de insulina a pacientes recebendo **Avandia**[®] como monoterapia)

Para pacientes estabilizados em monoterapia com **Avandia**[®] recebendo adicionalmente insulina, a insulina deve ser cautelosamente titulada seguindo avaliação clínica apropriada em relação à resposta glicêmica e ao risco do paciente desenvolver reações adversas relacionadas à retenção de fluido e outros eventos cardiovasculares (ver *Precauções e Advertências*).

Avandia[®] não é recomendado como terapia adicional a pacientes que já estejam recebendo insulina.

Populações Especiais de Pacientes

Nenhum ajuste da dose é necessário para idosos.

Nenhum ajuste da dose é necessário quando **Avandia**[®] é usado como monoterapia em pacientes com insuficiência renal. Como a metformina é contra-indicada nesses pacientes, a

administração concomitante de metformina e **Avandia**[®] também é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal.

O tratamento com **Avandia**[®] não deve ser iniciado se o paciente apresentar evidências clínicas de doença hepática ativa ou aumento nos níveis de transaminases séricas (ALT > 2,5 vezes o limite máximo da faixa normal no início do tratamento).

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Avandia**[®] em crianças menores de 10 anos de idade. São limitados os dados disponíveis para o uso de **Avandia**[®] como monoterapia em crianças com idade entre 10 e 17 anos e que nunca tenham recebido tratamento prévio com esse medicamento.

Superdosagem

São limitados os dados disponíveis com relação à superdosagem em seres humanos. Em estudos clínicos em voluntários, **Avandia**[®] foi administrado em doses orais únicas de até 20 mg e foi bem tolerado.

No caso de uma superdosagem, o tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado conforme exigido pelo estado clínico do paciente.

A rosiglitazona possui alta ligação a proteínas e não é removida por hemodiálise.

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: 1.0107.0154

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ: 5522

**Serviço de Atendimento
ao Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**

BL_Aranda_Avand_comp_GDS24_IPI15A_v04