



Fevereiro de 2007

Ref: Aumento da incidência de fraturas em pacientes do sexo feminino portadoras de *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), em tratamento prolongado com Avandia: observações em um estudo clínico.

Prezado(a) Dr(a),

Com o objetivo de continuamente disponibilizar informações de segurança corretas aos profissionais de saúde, a GlaxoSmithKline (GSK) informa sobre achados recentes de segurança relacionados aos produtos contendo rosiglitazona (comprimidos de Avandia®, maleato de rosiglitazona, ou Avandamet®, maleato de rosiglitazona mais cloridrato de metformina). Esses produtos são aprovados para uso no tratamento do *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2).

Até o momento, dados pós-comercialização acumulados em todo o mundo apontam para mais de 9 milhões de pacientes-anos expostos a Avandia®, 1 milhão de pacientes-ano expostos a Avandamet®, e 33 mil pacientes-ano para Avandaryl® (ainda não comercializado no Brasil).

Recentemente, foi concluído o estudo ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*). ADOPT foi um estudo comparativo, randomizado e duplo-cego, em pacientes com diagnóstico recente de *Diabetes mellitus* tipo 2, posteriormente acompanhados por 4 a 6 anos. O objetivo primário do estudo foi comparar, em 4.360 pacientes, o controle glicêmico com a rosiglitazona, *versus* o controle com a metformina ou com a glibenclamida, todos em monoterapia. Os resultados de ADOPT foram publicados no *New England Journal of Medicine* (Kahn *et al.*, 2006. *N Engl J Med*, Vol. 355, No. 23:2427-2443).

A revisão dos dados de segurança no ADOPT foi coerente com o perfil de segurança já conhecido da rosiglitazona. No entanto, um percentual maior de pacientes do sexo feminino tratadas com rosiglitazona sofreu fraturas, quando comparado com as pacientes que fizeram uso de metformina e glibenclamida (veja tabela adiante). Em pacientes do sexo masculino, a incidência observada de fraturas foi similar, nos três braços de tratamento que compunham o ADOPT.

A maioria das fraturas observadas em pacientes do sexo feminino que utilizaram rosiglitazona, durante o período de estudo, ocorreram em membro superior (úmero), mão ou pé (veja tabela adiante). É digno de nota que esses pontos de fratura são diferentes daqueles normalmente associados à osteoporose pós-menopausa (perna ou coluna). No ADOPT, o número de pacientes do sexo feminino com fraturas em perna ou coluna foi reduzido, e estatisticamente semelhante, entre os 3 grupos de tratamento.

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
08007012233

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - Brasil
Telefone: 08007012233
Fax:(21)2141-6666
www.sim-gsk.com.br

Um comitê de segurança independente, a pedido da GSK, revisou os dados de fratura em uma análise parcial de outro grande ensaio clínico controlado, de longo prazo com rosiglitazona, hoje em andamento. O objetivo primário deste estudo é o de investigar desfechos/eventos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de *Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2). Os resultados das análises preliminares reportadas a GSK foram consistentes com as observações do ADOPT. Esse comitê de segurança independente recomendou também a continuação desse estudo, sem modificações. Estima-se que os resultados finais deste estudo estejam disponíveis em 2009.

Pacientes com Fraturas no ADOPT

	Rosiglitazona		Metformina		Glibenclamida	
Sexo masculino	811 homens 2766.7 PA		864 homens 2957.6 PA		836 homens 2612.8 PA	
	n (%)	Taxa/100 PA	n (%)	Taxa/100 PA	n (%)	Taxa/100 PA
Sofreram fratura	32 (3.95)	1.16	29 (3.36)	0.98	28 (3.35)	1.07
Sexo feminino	645 mulheres 2187.2 PA		590 mulheres 1948.0 PA		605 mulheres 1630.8 PA	
	n (%)	Taxa/100 PA	n (%)	Taxa/100 PA	n (%)	Taxa/100 PA
Sofreram fratura	60 (9.30)	2.74	30 (5.09)	1.54	21 (3.47)	1.29
Membro inferior**	36 (5.58)	1.65	18 (3.05)	0.92	8 (1.32)	0.49
Perna	2 (0.31)	0.09	2 (0.34)	0.10	0	0
Pé	22 (3.41)	1.01	7 (1.19)	0.36	4 (0.66)	0.25
Membro superior***	22 (3.41)	1.01	10 (1.70)	0.51	9 (1.49)	0.55
Mão	8 (1.24)	0.37	4 (0.68)	0.21	1 (0.17)	0.06
Úmero	5 (0.78)	0.23	0	0	0	0
Coluna	1 (0.16)	0.05	1 (0.17)	0.05	1 (0.17)	0.06
Outros pontos	5 (0.78)	0.23	4 (0.68)	0.21	4 (0.66)	0.25

PA=pacientes-ano, Taxa/100 PA = Pacientes com eventos por 100 pacientes-ano, n = número de pacientes

* Alguns pacientes sofreram fraturas em mais de uma categoria/ sítio.

** Outros sítios de fratura incluem: tornozelo, fêmur, fíbula, membro inferior (geral), patela e tibia.

*** Outros sítios de fratura incluem: clavícula, antebraço, rádio, membro superior (geral) e punho.

Atualmente, nossa compreensão acerca do significado clínico dos achados destes 2 estudos de longa duração é incompleta, e o mecanismo para esse aumento observado permanece incerto. Avaliações adicionais estão em curso. A GSK acredita que o risco de fraturas deva ser considerado no acompanhamento de pacientes com DM2, especialmente as do sexo feminino, em uso de rosiglitazona (ou quando o uso desta medicação estiver sendo considerado). Nessas pacientes, assim como em todos os pacientes com DM2, o cuidado na manutenção da saúde óssea deve ser avaliado e mantido, de acordo com os padrões atuais de tratamento.



A GlaxoSmithKline reafirma seu compromisso de prover profissionais de saúde e pacientes com informações atuais e precisas sobre seus produtos. Você pode ajudar a GSK no acompanhamento da segurança de seus produtos, através da notificação de eventos adversos para o Serviço de Informação Médica (por DDG 0800-701-2233; Fax 0xx21-2141-6021; e-mail: sac.brasil@gsk.com ou via formulário no *website*: www.sim-gsk.com.br).

Para qualquer informação adicional ou dúvidas, por favor contate o telefone do Serviço de Informação Médica (DDG 0800-701-2233).

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Cláudio Péricles".

Cláudio Péricles
Diretor Médico
GlaxoSmithKline Brasil

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
08007012233

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - Brasil
Telefone: 08007012233
Fax: (21)2141-6666
www.sim-gsk.com.br