

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 1 mg rosiglitazonum (ve formě rosiglitazoni maleas) a 500 mg metformini-hydrochloridum (což odpovídá 390 mg volné baze metforminum).

Pomocné látky:

Tablety obsahují laktosu (přibližně 6 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žluté potahované tablety označené na jedné straně „gsk“ a na druhé straně „1/500“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVANDAMET je indikován k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou:

- u kterých není možno dosáhnout dostatečné kompenzace diabetu užíváním maximální tolerované dávky samotného metforminu.
- v trojkombinované léčbě se sulfonylureou u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu při užívání dvojkombinované perorální léčby s maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonylurey (viz bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

Obvyklá počáteční dávka přípravku AVANDAMET je 4 mg rosiglitazonu/den a 2000 mg metformin-hydrochloridu/den.

Pokud je třeba dosáhnout lepší kompenzace diabetu, může být po 8 týdnech dávka rosiglitazonu zvýšena na 8 mg/den. Maximální doporučená denní dávka přípravku AVANDAMET je 8 mg rosiglitazonu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Celková denní dávka přípravku AVANDAMET se užívá rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem AVANDAMET, může být zvážena titrace rosiglitazonem, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem AVANDAMET.

Užívání přípravku AVANDAMET s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

Trojkombinovaná perorální léčba (rosiglitazon, metformin a sulfonylurea) (viz bod 4.4)

- Pacienti užívající metformin a sulfonyleureu: v případech, kdy je to vhodné, může být zahájeno podávání přípravku AVANDAMET v dávce 4 mg rosiglitazonu /den a v dávce metforminu nahrazující dávku, která již byla podávána. Ke zvyšování dávky rosiglitazonu na 8 mg/den by se mělo přistupovat s opatrností po příslušném klinickém vyšetření, které vyhodnotí riziko rozvoje nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin (viz body 4.4 a 4.8).
- Pacienti se zavedenou trojkombinovanou perorální léčbou: v případech, kdy je to vhodné, může AVANDAMET nahradit již užívané dávky rosiglitazonu a metforminu.

Pokud je to vhodné, může být pro zjednodušení léčby AVANDAMET použit k nahrazení současné léčby rosiglitazonem a metforminem v již zavedené dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mají sklon ke snížení renální funkce, měla by být funkce ledvin u starších pacientů užívajících AVANDAMET pravidelně monitorována (viz bod 4.3 a 4.4).

Pacienti s poškozením funkce ledvin

AVANDAMET nesmějí užívat pacienti s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $> 110 \mu\text{mol/l}$ u žen a/nebo při clearance kreatininu $< 70 \text{ ml/min}$ (viz bod 4.3 a 4.4).

Děti a mladiství

Podávání přípravku AVANDAMET dětem a mladistvým mladším 18 let se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti u této věkové skupiny (viz bod 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Užívání přípravku AVANDAMET je kontraindikováno u pacientů:

- s přecitlivělostí na rosiglitazon, metformin-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku
- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) stadium I až IV)
- s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris, NSTEMI a STEMI) (viz bod 4.4)
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii, jako např.:
 - srdeční nebo respirační selhání
 - infarkt myokardu v nedávné době
 - šok
- s jaterním poškozením
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou nebo u pacientů v diabetickém prekómatu
- s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $> 110 \mu\text{mol/l}$ u žen a/nebo při clearance kreatininu $< 70 \text{ ml/min}$ (viz bod 4.4)
- v akutním stavu, který by mohl vést k poškození funkce ledvin, jako např.:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok
 - při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- podání přípravku je dále kontraindikováno u kojících patientek

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se může objevit v důsledku nahromadění metforminu. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů užívajících

metformin se objevily zejména u diabetiků s významným renálním selháním. Incidence laktátové acidózy může a měla by být snížena posouzením dalších rizikových faktorů jako jsou špatně kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience a jakékoli stavy spojené s hypoxií.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha a hypotermií s následným kómatem. Mezi diagnostické laboratorní nálezy patří snížené pH krve, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l, zvýšení aniontové mezery a zvýšení poměru laktát/pyruvát. Pokud se objeví podezření na vznik metabolické acidózy, musí být léčba přípravkem přerušena a pacient musí být okamžitě hospitalizován (viz bod 4.9).

Renální funkce

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami, měly by se koncentrace sérového kreatininu stanovovat pravidelně:

- nejméně jedenkrát za rok u pacientů s normální funkcí ledvin
- nejméně dvakrát až čtyřikrát za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu při horní hranici normy a u starších pacientů

U starších pacientů bývá snižená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky nebo při zahájení léčby NSAID.

Retence tekutin a srdeční selhání

Thiazolidindiony mohou způsobovat retenci tekutin, která může vést k exacerbací nebo urychlení známek a příznaků městnavého srdečního selhání. Rosiglitazon může způsobit na dávce závislou retenci tekutin. Možné přispění retence tekutin k nárůstu tělesné hmotnosti je třeba posoudit individuálně, protože velmi vzácně byly hlášeny případy rychlého a výrazného zvýšení tělesné hmotnosti v důsledku retence tekutin. Všechny pacienty, zejména pak pacienty současně užívající inzulin, ale též sulfonyleureu, pacienty se zvýšeným rizikem srdečního selhání a pacienty se sníženou srdeční rezervou, je třeba pečlivě sledovat s ohledem na možné symptomy nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin, včetně zvýšení tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Při jakémkoli zhoršení kardiovaskulárního stavu musí být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena.

Podávání přípravku AVANDAMET v kombinaci se sulfonyleureou nebo inzulinem může být spojeno se zvýšeným rizikem retence tekutin a srdečního selhání (viz bod 4.8). Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem AVANDAMET v kombinaci se sulfonyleureou by měla být zvažována alternativní léčba. Při podávání přípravku AVANDAMET s inzulinem, ale též se sulfonyleureou, je doporučeno zvýšené monitorování pacienta.

Srdeční selhání bylo také pozorováno častěji u pacientů s anamnézou srdečního selhání; otok a srdeční selhání byly také častěji hlášeny u starších pacientů a u pacientů s mírným až středně těžkým selháním ledvin. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů starších než 75 let vzhledem k omezeným zkušenostem u této věkové skupiny.

Nesteroidní protizánětlivé látky, inzulin i rosiglitazon mohou vyvolat retenci tekutin. Jejich současné užívání proto může vést ke zvýšenému riziku vzniku edémů.

Kombinace s inzulinem

V klinických studiích byla při užívání rosiglitazonu v kombinaci s inzulinem pozorována zvýšená incidence srdečního selhání. Léčba inzulinem i rosiglitazonem je spojena s retencí tekutin, současné podávání může vést ke zvýšenému riziku otoku a zvýšenému riziku ischemické choroby srdeční. Inzulin by měl být přidáván k zavedené léčbě rosiglitazonem pouze ve výjimečných případech a pod pečlivým dohledem.

Ischémie myokardu

Retrospektivní analýza údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií naznačila, že by léčba rosiglitazonem mohla být spojena se zvýšeným rizikem ischemických srdečních příhod. Celkově jsou však dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischémie neprůkazné (viz bod 4.8). Existují pouze omezené údaje z klinických studií týkající se pacientů s ischemickou chorobou srdeční a/nebo s periferní arteriální chorobou. Z důvodu opatrnosti se tedy u těchto pacientů, a to zejména u pacientů s myokardiálními ischemickými příznaky, užívání rosiglitazonu nedoporučuje.

Akutní koronární syndrom (ACS)

Pacienti s ACS nebyli v kontrolovaných klinických studiích s rosiglitazonem hodnoceni. S ohledem na možný rozvoj srdečního selhání u těchto pacientů se zahájení léčby rosiglitazonem u pacientů s akutním koronárním syndromem nedoporučuje a v akutní fázi by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Sledování jaterních funkcí

V rámci postmarketingového sledování se ojediněle vyskytly informace o poruchách funkce jater (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšenými jaterními enzymy (ALT > 2,5krát vyšší než horní hranice normy) je zkušenost s rosiglitazonem omezená. Z tohoto důvodu by jaterní testy měly být provedeny u všech pacientů před začátkem léčby přípravkem AVANDAMET a dále v pravidelných intervalech na základě klinického úsudku. Léčba přípravkem AVANDAMET by neměla být zahájena u pacientů s aktuálně zvýšenou hladinou jaterních enzymů (ALT > 2,5krát vyšší než je horní hranice normy) nebo u pacientů s jakýmkoliv jiným nálezem svědčícím pro jaterní onemocnění. Jestliže je při léčbě přípravkem AVANDAMET hladina ALT vyšší než je trojnásobek horní hranice normy, musí být jaterní testy co nejdříve znovu vyšetřeny. Pokud hodnoty ALT přetrvávají nad trojnásobkem horní hranice normy, léčba musí být přerušena. Jaterní testy musí být vyšetřeny u každého pacienta, u něhož se vyskytnou příznaky svědčící pro jaterní onemocnění, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč. Dokud nejsou k dispozici výsledky laboratorního vyšetření, mělo by být rozhodnutí, zda pokračovat v terapii přípravkem AVANDAMET, vedeno klinickým úsudkem. V případě výskytu žloutenky musí být léčba přerušena.

Oční poruchy

V rámci postmarketinkového sledování byly u thiazolidindionů včetně rosiglitazonu hlášeny nové případy nebo zhoršení diabetického makulárního edému doprovázené snížením zrakové ostrosti. U mnohých z těchto pacientů byl zároveň hlášen periferní edém. Přestože není jasné, zda existuje přímý vztah mezi užíváním rosiglitazonu a vznikem makulárního edému, měli by lékaři předepisující přípravek vzít v úvahu možnost vzniku makulárního edému, pokud si pacienti stěžují na poruchu zrakové ostrosti. V takovém případě by mělo být zváženo oftalmologické vyšetření.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Při klinickém hodnocení rosiglitazonu bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení tělesné hmotnosti, které bylo vyšší při užívání v kombinaci s inzulinem. S ohledem na skutečnost, že zvýšení tělesné hmotnosti může být známkou retence tekutin, která může být spojena se srdečním selháním, by měla být tělesná hmotnost pečlivě kontrolována.

Anémie

Léčba rosiglitazonem je spojena se snížením hladiny hemoglobinu závislým na dávce. U pacientů s nízkou hladinou hemoglobinu již před začátkem terapie je při léčbě přípravkem AVANDAMET zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémie

U pacientů užívajících AVANDAMET v kombinované léčbě se sulfonylureou nebo s inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykémie závislé na dávce. Může být nezbytné zvýšené monitorování pacienta a snížení dávky současně podávaného léčiva.

Operace

Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje metformin-hydrochlorid, měla by být léčba přerušena 48 hodin před plánovanou operací v celkové anestezii a neměla by být zahájena dříve než 48 hodin po operaci.

Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek při rentgenovém vyšetření může vést k renálnímu selhání. Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, mělo by být podávání přípravku přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě (viz bod 4.5).

Poruchy kostí

Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u žen) (viz bod 4.8). Většina zlomenin se nacházela na horních končetinách a v distálních částech dolních končetin. Tato zvýšená incidence byla u žen pozorována po prvním roce léčby a přetrvávala během dlouhodobé léčby. U pacientů léčených rosiglitazonem, a to zejména u žen, by mělo být zváženo riziko zlomenin.

Další upozornění

V klinických studiích užívaly rosiglitazon i premenopauzální ženy. Přestože v preklinickém hodnocení byla pozorována určitá hormonální nerovnováha (viz bod 5.3), nebyly zaznamenány žádné signifikantní nežádoucí účinky ve vztahu k menstruaci. U žen, které mají vlivem inzulinové rezistence anovulační cykly, může vést léčba rosiglitazonem v důsledku zvýšené citlivosti na inzulin k vyvolání ovulace. Tyto pacientky by měly být upozorněny na možnost otěhotnění (viz bod 4.6).

AVANDAMET by měl být používán s opatrností při současném podávání CYP2C8 inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku rosiglitazonu (viz bod 4.5.). Dále by měl být AVANDAMET užíván s opatrností při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku metforminu (viz bod 4.5). Kompenzace diabetu by měla být důkladně monitorována. Měly by být zváženy úpravy dávek přípravku AVANDAMETv doporučeném dávkovém rozmezí nebo změny v diabetické léčbě.

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s rovnoměrným rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou musí nadále dodržovat nízkoenergetickou dietu.

Pravidelně musí být prováděny obvyklé laboratorní testy k monitoraci diabetu.

Tablety přípravku AVANDAMET obsahují laktózu a neměli by je proto užívat pacienti s vzácnými vrozenými onemocněními jako jsou intolerance galaktózy, deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné formální interakční studie s přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny, současné užívání léčivých látek pacienty v klinických studiích a při širokém klinickém použití však nevedlo k neočekávaným interakcím. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (rosiglitazon a metformin).

Vzhledem k tomu, že přípravek AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, je při akutní otravě alkoholem (zejména při hladovění, malnutrici nebo jaterní insuficienci) zvýšené riziko vzniku laktátové acidózy (viz bod 4.4). Je třeba se vyhnout požívání alkoholu a užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Mezi kationaktivními léčivými přípravky vylučovanými renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) a metforminem může docházet k interakci způsobené kompeticí o společný tubulární transportní systém. Ve studii prováděné se sedmi zdravými dobrovolníky bylo prokázáno, že cimetidin podávaný

v dávce 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohoto důvodu by při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí měla být zvážena pečlivá monitorace kompenzace diabetu, úprava dávek v doporučeném dávkovém rozmezí a změna v diabetické léčbě (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* ukazují, že je rosiglitazon metabolizován převážně pomocí CYP2C8 a pouze minoritní metabolickou cestou pomocí CYP2C9.

Současné podávání rosiglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8) vedlo ke dvojnásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Vzhledem k potenciálnímu zvýšení rizika nežádoucích účinků závislých na dávce může být nutné snížení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Současné podávání rosiglitazonu s rifampicinem (induktor CYP2C8) vedlo k 66% snížení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Nelze vyloučit, že další induktory (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) mohou také ovlivnit expozici rosiglitazonu. Může být nezbytné zvýšení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Klinicky významné interakce se substráty nebo inhibitory CYP2C9 se nepředpokládají.

Současné podání rosiglitazonu s perorálními antidiabetiky glibenklamidem a akarbózou nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Při současném užívání rosiglitazonu s digoxinem, se substrátem CYP2C9 warfarinem ani se substráty CYP3A4 nifedipinem, ethinylestradiolem a norethindronem nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek může vést k renálnímu selhání s následným nahromaděním metforminu a rizikem laktátové acidózy. Podávání metforminu by mělo být přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být znovu zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě.

Kombinace vyžadující opatrnost

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být prováděny časté kontroly krevní glukózy, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

ACE-inhibitory mohou snižovat hladiny krevní glukózy. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro přípravek AVANDAMET nejsou dostupné žádné preklinické ani klinické údaje týkající se expozice v době těhotenství nebo laktace.

Rosiglitazon prochází lidskou placentou a je detekovatelný ve tkáních plodu.

Adekvátní údaje o podávání rosiglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz oddíl 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

AVANDAMET by proto neměl být užíván během těhotenství. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo pokud otěhotní, měla by být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena, jestliže předpokladaný přínos léčby pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Obě látky, rosiglitazon i metformin, byly prokázány v mléce pokusných zvířat. Není známo, zda kojení vede k expozici dítěte léčivému přípravku. Kojící pacientky by proto neměly AVANDAMET užívat (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

AVANDAMET nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané u jednotlivých léčivých látek přípravku AVANDAMET. Nežádoucí účinky hlášené po podání fixní kombinace jsou uváděny pouze tehdy, pokud nebyly zaznamenané u jednotlivých složek přípravku AVANDAMET nebo pokud byly hlášeny s vyšší frekvencí než byla frekvence zaznamenaná u jednotlivých složek.

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle orgánově-systémové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby. Frekvence nežádoucích účinků určená na základě zkušeností z klinických studií nemusí odrážet frekvenci nežádoucích účinků, které se mohou objevit v běžné klinické praxi. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$, včetně ojedinělých případů).

AVANDAMET

Údaje z dvojitě zaslepených studií potvrzují, že bezpečnostní profil při současném užívání rosiglitazonu s metforminem je podobný kombinovanému profilu nežádoucích účinků obou léčivých přípravků. Údaje týkající se přípravku AVANDAMET jsou též v souladu s tímto kombinovaným profilem nežádoucích účinků.

Údaje z klinické studie (přidání inzulínu k zavedené léčbě přípravkem AVANDAMET)

Ve studii (n=322), ve které byl inzulín podáván pacientům se zavedenou léčbou přípravkem AVANDAMET, nebyly zaznamenané žádné nové nežádoucí účinky, které by již nebyly dříve hlášeny po podání buď přípravku AVANDAMET nebo rosiglitazonu v kombinované léčbě.

Riziko retence tekutin i hypoglykémie je však vyšší při užívání přípravku AVANDAMET v kombinaci s inzulínem.

Rosiglitazon

Údaje z klinických studií

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle systémově orgánové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné z přehledu klinických studií, které zahrnovaly více než 5 000 pacientů léčených rosiglitazonem. V každé systémově-orgánové třídě jsou nežádoucí účinky uváděné v tabulce seřazené s klesající frekvencí na základě údajů zjištěných v léčebném režimu za použití rosiglitazonu v monoterapii. V každé skupině četností výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků zjištěná v klinických studiích s rosiglitazonem

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků rozdělená dle léčebného schématu		
	Monoterapie rosiglitazonem	Rosiglitazon s metforminem	Rosiglitazon s metforminem a sulfonylureou
Poruchy krve a lymfatického systému			
anémie	Časté	Časté	Časté
granulocytopenie			Časté
Poruchy metabolismu a výživy			
hypercholesterolémie ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriacylglycerolémie	Časté		
hyperlipidémie	Časté	Časté	Časté
zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť k jídlu	Časté		
hypoglykémie		Časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému			
závratě*		Časté	
bolest hlavy*			Časté
Srdeční poruchy			
srdeční selhání ²		Časté	Časté
srdeční ischemie ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy			
zácpa	Časté	Časté	Časté
Poruchy pohybového systému a pohybové tkáně			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgie*			Časté
Celkové a jinde nezařazené poruchy			
otoky	Časté	Časté	Velmi časté

*Skupina četnosti incidence těchto nežádoucích účinků zaznamenaná v klinických studiích v placebové skupině odpovídá četnosti definované jako „časté“.

¹Hypercholesterolémie byla zaznamenána až u 5,3 % pacientů léčených rosiglitazonem (v monoterapii, dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu byly spojeny se zvýšením hodnot LDL a HDL cholesterolu, zatímco poměr celkový cholesterol/HDL cholesterol se v průběhu dlouhodobých klinických studií neměnil nebo se zlepšoval. Zvýšení cholesterolu bylo většinou mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovalo přerušení léčby.

²Zvýšená incidence srdečního selhání byla zaznamenána v případech, kdy byl rosiglitazon přidáván k léčebným režimům se sulfonylureou (při dvojkombinované nebo trojkombinované léčbě) a zdála se být vyšší při užívání rosiglitazonu v dávce 8 mg než při užívání rosiglitazonu v dávce 4 mg (celková denní dávka). Incidence srdečního selhání při trojkombinované perorální léčbě byla v hlavní dvojité zaslepené studii 1,4 % ve srovnání s incidencí 0,4 % při užívání metforminu se sulfonylureou při dvojkombinované léčbě. Incidence srdečního selhání byla při kombinaci s inzulinem (rosiglitazon přidáván k zavedené léčbě inzulinem) 2,4 % ve srovnání s incidencí 1,1 % při užívání samotného inzulinu.

V roční placebem kontrolované studii, které se účastnili pacienti s městnavým srdečním selháním NYHA klasifikace I – II, došlo ke zhoršení nebo možnému zhoršení srdečního selhání u 6,4 % pacientů léčených rosiglitazonem ve srovnání s 3,5 % pacientů užívajícími placebo.

³ V retrospektivní analýze údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií byla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii vyšší u režimů obsahujících rosiglitazon (2,00 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebo (1,53 %) [poměr rizik (HR, hazard ratio) 1,30 (95% interval spolehlivosti (CI, confidence interval) 1,004 – 1,69)]. Toto riziko bylo zvýšeno, pokud byl rosiglitazon přidáván k již zavedené léčbě inzulinem a u pacientů užívajících nitráty k léčbě diagnostikované ischemické choroby srdeční. V aktualizaci k této retrospektivní analýze, která zahrnovala 10 dalších studií, které splňovaly vstupní kritéria, ale které nebyly ještě v době původní analýzy dostupné, nebyla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii statisticky odlišná u režimů obsahujících rosiglitazon (2,21 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebem (2,08 %) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. V prospektivní studii kardiovaskulárních komplikací (průměrná délka sledování 5,5 roku) byly primární koncové ukazatele (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin) podobné mezi rosiglitazonem a komparátory s obsahem léčivé látky [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. Ve dvou dalších dlouhodobých prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (9620 pacientů, délka studie > 3 roky v každé studii), ve kterých byl srovnáván rosiglitazon s některým dalším schváleným perorálním antidiabetikem nebo s placebem, nebylo potenciální riziko srdeční ischemie potvrzeno ani vyvráceno. Celkově jsou dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischemie neprůkazné.

⁴ Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u pacientek). Ve studii s monoterapií byla incidence u žen 9,3 % (2,7 pacientek na 100 pacient-roků) u rosiglitazonu oproti 5,1 % (1,5 pacientek na 100 pacient-roků) u metforminu nebo 3,5 % (1,3 pacientek na 100 pacient-roků) u glibenklamidu. V další dlouhodobé studii byla zvýšená incidence kostních zlomenin u subjektů ve skupině s kombinovanou léčbou s rosiglitazonem ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou [8,3 % vs 5,3 %, RR (risk ratio) 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Zdá se, že riziko zlomenin je při srovnání s kontrolní skupinou vyšší u žen [11,5 % vs 6,3 %, RR 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], než u mužů [5,3 % vs 4,3 %, RR 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. K určení, zda bude po delším období sledování zvýšené riziko zlomenin u mužů, jsou nutné další údaje. Většina zlomenin postihovala horní končetiny a distální části dolních končetin (viz bod 4.4).

Ve dvojitě zaslepených klinických studiích s rosiglitazonem byla incidence trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejná jako u placebo (0,2%), ale nižší než u účinných srovnávaných látek (0,5% u metforminu i sulfonylurey). Incidence všech nežádoucích účinků vztahujících se k hepatobiliárnímu systému byla < 1,5 % ve všech léčebných skupinách a byla podobná jako u placebo.

Údaje získané po uvedení přípravku na trh

Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích byly po uvedení rosiglitazonu na trh zjištěny nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Frekvence nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	
rychlé a výrazné zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému (viz poruchy kůže a podkoží)	
anafylaktické reakce	Velmi vzácné
Oční poruchy	
makulární edém	Vzácné
Srdeční poruchy	
Městnavé srdeční selhání/plicní edém	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
jaterní dysfunkce ⁵ , projevující se zejména zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ⁵	Vzácné
Poruchy kůže a podkoží (viz poruchy imunitního systému)	
angioedém	Velmi vzácné
kožní reakce (např. kopřivka, svědění, vyrážka)	Velmi vzácné

⁵Byly hlášeny vzácné případy zvýšených hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkce. Ve velmi vzácných případech byly tyto nežádoucí účinky fatální.

Metformin

Údaje z klinických studií a údaje získané po uvedení přípravku na trh.

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle systémově-orgánové klasifikace a podle frekvence. Uvedená frekvence nežádoucích účinků vychází ze Souhrnu údajů o přípravku pro metformin schváleného v EU.

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků metforminu vycházející z klinických studií a z postmarketingových údajů

Nežádoucí účinek	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	
gastrointestinální příznaky ⁶	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy	
laktátová acidóza	Velmi vzácné
deficit vitamínu B12 ⁷	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	
kovová pachuť v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	
poruchy funkce jater	Velmi vzácné
hepatitida	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkoží	
kopřivka	Velmi vzácné
erytém	Velmi vzácné
pruritus	Velmi vzácné

⁶Gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a nechutenství se objevují častěji na počátku léčby a ve většině případů spontánně ustupují.

⁷Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, což může vést velmi vzácně ke klinicky významnému deficitu vitamínu B12.

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se předávkování přípravkem AVANDAMET.

O předávkování rosiglitazonem u člověka jsou dostupné pouze omezené údaje. V klinickém hodnocení s dobrovolníky byl rosiglitazon podáván v jednorázových perorálních dávkách do 20 mg a v těchto dávkách byl dobře tolerován.

Výrazné předávkování metforminem (nebo přítomnost současného rizika vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

V případě předávkování je doporučeno zahájení náležité podpůrné léčby, vyžaduje-li to klinický stav pacienta. Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza, rosiglitazon se však silně váže na plazmatické bílkoviny a nedá se odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD03

AVANDAMET obsahuje dvě antidiabetické látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: rosiglitazon-maleinát patřící do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patřící do skupiny biguanidů.

Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektivní agonista nukleových receptorů PPAR γ (receptor gama aktivovaný peroxizomálním proliferátorem). Patří do skupiny antidiabetik s thiazolidindionovou strukturou. Snižuje glykémii snížením inzulínové rezistence v tukové tkáni, v kosterních svalech a v játrech.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazonu byla prokázána na mnoha zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon navíc působí protektivně na funkci β -buněk, což je doloženo zvětšením hmoty pankreatických ostrůvků a obsahu inzulínu, a předchází rozvoji zjevné hyperglykémie na zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon nestimuloval pankreatickou sekreci inzulínu ani nevyvolával hypoglykémii u potkanů a myší. Hlavní metabolit (para-hydroxysulfát), který má vysokou afinitu k rozpustnému lidskému PPAR γ , vykazoval relativně vysokou účinnost při vyšetření glukózové tolerance u obézních myší. Klinický význam těchto pozorování nebyl plně objasněn.

V klinických studiích nastupoval účinek rosiglitazonu na snižování glykémie postupně, s maximálním snížením hodnot plazmatické glukózy nalačno (FPG) přibližně za 8 týdnů od začátku terapie. Zlepšení glykemické kontroly je spojeno se snížením hodnot glukózy na lačno i po jídle.

Užívání rosiglitazonu bylo spojeno se zvýšením tělesné hmotnosti. Ve studiích mechanismu účinku bylo prokázáno, že ke zvýšení tělesné hmotnosti dochází zejména zvýšením podkožního tuku, což je doprovázeno snížením tuku viscerálního a intrahepatálního.

Ve shodě s mechanismem účinku snižoval rosiglitazon v kombinaci s metforminem inzulínovou rezistenci a zlepšoval funkci β -buněk pankreatu. Zlepšená kompenzace diabetu byla současně spojena s významným snížením volných mastných kyselin. V důsledku různých, ale vzájemně se doplňujících mechanismů účinku má kombinace rosiglitazonu s metforminem aditivní účinek na kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu.

Ve studiích trvajících maximálně 3 roky zajišťovalo podávání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně v dvojkombinované perorální léčbě s metforminem přetrvávající zlepšení kompenzace diabetu (FPG a HbA_{1c}). Výraznější snížení glykémie bylo pozorováno u obézních pacientů. Dlouhodobý přínos zlepšené kompenzace diabetu dosažené léčbou rosiglitazonem nelze doložit, protože příslušná klinická hodnocení dosud nebyla dokončena.

U 197 dětí (ve věku 10 – 17 let) s diabetem typu 2 byla provedena klinická studie s aktivní kontrolou (rosiglitazon v dávce do 8 mg denně nebo metformin v dávce do 2 mg denně) trvající 24 týdnů. Ke statisticky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} oproti stavu před léčbou došlo pouze ve skupině užívající metformin. Non-inferiorita rosiglitazonu vzhledem k metforminu nebyla prokázána. Při léčbě rosiglitazonem se u dětí ve srovnání s dospělými pacienty s diabetem typu 2 neobjevily žádné nové znepokojující skutečnosti týkající se bezpečnosti. U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) byla multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie s léčbou trvající 4-6 let (medián trvání léčby byl 4 roky). V této studii byla porovnávána léčba rosiglitazonem v dávkách od 4 do 8 mg/den s léčbou metforminem (500 mg až 2000 mg/den) a s léčbou glibenklamidem (2,5 až 15 mg/den) u 4351 dosud neléčených pacientů, u kterých byl v nedávné době (≤ 3 roky) diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Léčba rosiglitazonem významně snížila riziko selhání monoterapie (FPG $>10,0$ mmol/l), a to o 63 % ve srovnání s glibenklamidem (HR 0,37, IS 0,30-0,45) a o 32 % ve srovnání s metforminem (HR 0,68, IS 0,55-0,85) v průběhu studie (až do 72 měsíců léčby). Souhrnná incidence selhání léčby činila 10,3 % u pacientů léčených rosiglitazonem, 14,8 % u pacientů léčených metforminem a 23,3 % u pacientů léčených glibenklamidem. Celkem byla ukončena léčba z jiných důvodů než bylo selhání monoterapie u 43 % pacientů užívajících rosiglitazon, u 47 % pacientů užívajících glibenklamid a u 42 % pacientů užívajících metformin. Vliv těchto nálezů na progresi onemocnění nebo na mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace diabetu nebyl prokázán (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky zaznamenané

v této studii byly konzistentní se známým profilem nežádoucích účinků jednotlivých léčiv, včetně pokračujícího zvyšování tělesné hmotnosti při léčbě rosiglitazonem. Dále byla zaznamenána zvýšená incidence zlomenin u žen léčených rosiglitazonem (viz body 4.4 a 4.8).

Studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) byla rozsáhlá (4447 subjektů), otevřená, prospektivní, kontrolovaná studie (průměrná délka sledování 5,5 roku), ve které byli pacienti s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaní při monoterapii metforminem nebo sulfonyleureou randomizováni do skupin s přidáním rosiglitazonu nebo metforminu nebo sulfonyleurey. Průměrná délka trvání diabetu u těchto pacientů byla přibližně 7 let. Posuzovaným primárním koncovým ukazatelem byla hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (která zahrnovala i hospitalizace z důvodu srdečního selhání) nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. Průměrné dávky na konci randomizované léčby jsou shrnuty v následující tabulce:

Randomizovaná léčba†	Průměrná (SD) dávka na konci randomizované léčby
Rosiglitazon (SU nebo metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyleurea (základem metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (základem sulphonylurea)	1995,5 (682,6) mg

* Podobné relativní účinné dávky (tj. přibližně poloviční maximální dávka) u dalších derivátů sulfonyleurey (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, kteří podstoupili léčbu určenou randomizací v kombinaci se správnou výchozí léčbou a s hodnotitelnými údaji.

V počtu posuzovaných primárních koncových ukazatelů ve skupině s rosiglitazonem (321/2220) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (323/2227) nebyl pozorován žádný rozdíl (HR 0,99; CI 0,85-1,16), což splňuje předem definované kritérium non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Pro hlavní sekundární koncové ukazatele byly HR a CI následující: všechny případy úmrtí (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events, hlavní kardiovaskulární nežádoucí účinky souhrnně – smrt z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), smrt z kardiovaskulárních příčin (HR 0,84; CI 0,59-1,18), akutní infarkt myokardu (HR 1,14; CI 0,80-1,63) a cévní mozková příhoda (HR 0,72; CI 0,49-1,06). V substudii hodnotící účinek na snížení HbA1c vykazovala po 18 měsících dvojkombinovaná léčba s rosiglitazonem non-inferioritu ve srovnání s kombinovanou léčbou sulfonyleureou a metforminem. V konečné analýze po 5 letech bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c oproti výchozím hodnotám o 0,14 % u pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a metforminem v porovnání se zvýšením o 0,17 % u pacientů, kterým byla přidána sulfonyleurea k původní léčbě metforminem ($p < 0,0001$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a sulfonyleureou bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c o 0,24 % v porovnání se snížením HbA1c o 0,10 % u pacientů, kterým byl přidán metformin k původní léčbě sulfonyleureou ($p = 0,0083$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině s rosiglitazonem bylo pozorováno významné zvýšení srdečního selhání (fatálního i nefatálního) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) a zlomenin kostí (RR 1,57; CI 1,26-1,97) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (viz bod 4.4 a 4.8). Z následného sledování kardiovaskulárních komplikací odstoupilo celkem 564 pacientů, to odpovídá 12,3 % pacientům ze skupiny s rosiglitazonem a 13 % pacientům z kontrolní skupiny, což představuje ztrátu 7,2 % paciento-roků u sledování kardiovaskulárních komplikací a ztrátu 2,0 % paciento-roků u sledování všech případů mortality.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy na lačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tedy hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech působí mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifického typu membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace krevní glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientů a rok) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0023$, a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0034$
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů a rok, $p=0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientů a rok oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,021$)
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpce

Nebyl zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl mezi parametry absorpce rosiglitazonu a metforminu v tabletách přípravku AVANDAMET a parametry absorpce rosiglitazon-maleinátu a metformin-hydrochloridu v tabletách s obsahem pouze jedné léčivé látky.

Při podávání přípravku AVANDAMET zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC rosiglitazonu ani metforminu. Po jídle byla C_{max} nižší (o 22 % u rosiglitazonu a o 15 % u metforminu) a t_{max} byl prodloužen (přibližně o 1,5 hod. u rosiglitazonu a o 0,5 hod. u metforminu). Vliv jídla není považován za klinicky významný.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost rosiglitazonu po perorálním podání dávky 4 i 8 mg je přibližně 99 %. Maximální plazmatická koncentrace rosiglitazonu je dosažena přibližně 1 hodinu po podání. V terapeutickém rozmezí jsou plazmatické koncentrace přibližně úměrné dávce.

Podání rosiglitazonu s jídlem nijak nemění celkovou expozici (AUC), pouze v porovnání s dávkami užívanými nalačno bylo pozorováno mírné snížení C_{max} (přibližně o 20-28 %) a prodloužení T_{max} (cca 1,75 h). Tyto malé změny nejsou klinicky významné, proto není nutná úprava užívání rosiglitazonu ve vztahu k jídlu. Při zvýšení žaludečního pH není absorpce rosiglitazonu nijak změněna.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků je distribuční objem rosiglitazonu přibližně 14 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny je u rosiglitazonu vysoká (přibližně 99,8 %) a není ovlivněna koncentrací přípravku ani věkem pacienta. Hlavní metabolit rosiglitazonu (para-hydroxysulfát) se ve velké míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99,99 %).

Metabolismus

Rosiglitazon je extenzivně metabolizován, v nezměněné formě se vůbec nevylučuje.

Hlavní cestou metabolismu je N-demethylace a hydroxylace, následovaná konjugací se sulfáty a kyselinou glukuronovou. Podíl hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), na celkové antidiabetické aktivitě rosiglitazonu nebyl u člověka plně objasněn a nelze vyloučit, že metabolit se na účinku podílí. Přesto není nutné se obávat o bezpečnost cílové nebo speciální skupiny pacientů, protože u nemocných s jaterním onemocněním je rosiglitazon kontraindikován a do fáze III klinického hodnocení bylo zahrnuto dostatečné množství starších pacientů a pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením.

Studie *in vitro* ukazují, že rosiglitazon je metabolizován především pomocí CYP2C8, s menší spoluúčastí CYP2C9.

Protože nebyla pozorována žádná významná *in vitro* inhibice CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A nebo 4A způsobená rosiglitazonem, je i nízká pravděpodobnost interakce na úrovni metabolismu sloučenin odbourávaných těmito P450 enzymy. Rosiglitazon způsobuje *in vitro* mírnou inhibici CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízkou inhibici CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (viz oddíl 4.5). Interakční studie s warfarinem *in vivo* ukazují, že mezi rosiglitazonem a CYP2C9 substráty nedochází k *in vivo* interakci.

Eliminace

Celková plazmatická clearance rosiglitazonu je přibližně 3 l/h a terminální eliminační poločas rosiglitazonu je přibližně 3 až 4 hodiny. Při užívání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně není zaznamenána žádná nečekaná kumulace rosiglitazonu. Rosiglitazon se vylučuje převážně močí. Touto cestou se vyloučí přibližně dvě třetiny podané dávky, zatímco stolicí se vyloučí asi 25 % dávky. Léčivá látka v nezměněné formě se močí ani stolicí nevylučuje. Terminální poločas radioaktivity byl přibližně 130 hodin, což ukazuje, že eliminace metabolitů je velmi pomalá. Vyšší kumulace metabolitů v plazmě je očekávána po opakovaných dávkách, zvláště pak kumulace hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), u kterého se předpokládá kumulace až osminásobná.

Zvláštnosti s ohledem na populaci

Pohlaví: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádné významnější rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu u mužů a žen.

Starší pacienti: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádný významnější vliv věku pacienta na farmakokinetiku rosiglitazonu.

Děti a dospívající: Populační farmakokinetická analýza zahrnující 96 pacientů ve věku od 10 do 18 let o tělesné hmotnosti 35 až 178 kg naznačuje podobnou průměrnou hodnotu Cl/F u dětí a dospělých. Individuální hodnoty Cl/F v pediatrické populaci byly ve stejném rozmezí jako individuální údaje u dospělých. Zdá se, že hodnota Cl/F je nezávislá na věku, ale zvyšuje se v dětské populaci v závislosti na tělesné hmotnosti.

Poškození funkce jater: U pacientů s jaterní cirhózou se středně těžkým poškozením jater (Child-Pughova klasifikace typu B), byly hodnoty C_{max} a AUC nevázaného rosiglitazonu dvakrát až třikrát vyšší než u osob bez tohoto onemocnění. Interindividuální variabilita byla vysoká, hodnota AUC nevázaného rosiglitazonu vykazovala až sedminásobný rozdíl mezi pacienty.

Renální insuficience: U pacientů s renálním poškozením nebo u pacientů ve stádiu selhání ledvin léčeném dlouhodobou dialýzou nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu.

Metformin

Absorpce

Po podání perorální dávky metforminu je t_{max} dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu (C_{max}) 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Průměrný V_d se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

Metabolismus

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poškozené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinovaným přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným rosiglitazonem nebo samotným metforminem.

Rosiglitazon

Nežádoucí účinky s možným klinickým významem pozorované ve studiích na zvířatech byly následující: zvětšení plazmatického objemu doprovázené snížením parametrů červeného krevního obrazu a zvýšením hmotnosti srdce. Bylo též pozorováno zvýšení hmotnosti jater, zvýšení hodnot plazmatické ALT (pouze u psů) a zmožnění tukové tkáně. Podobné účinky byly pozorovány i u ostatních thiazolidindionů.

Ve studiích reprodukční toxicity bylo podávání rosiglitazonu potkanům během střední a pozdní fáze gestace spojeno s úmrtím plodu a retardací vývoje plodu. Rosiglitazon dále inhiboval ovariální syntézu estradiolu a progesteronu a snižoval plazmatickou hladinu těchto hormonů s ovlivněním estrálního/menstruačního cyklu a fertility (viz bod 4.4).

Na zvířecích modelech familiární adenomatózní polypózy (FAP) zvyšoval rosiglitazon v dávkách dvěstěnásobně převyšujících farmakologicky účinné dávky četnost nádorů v tlustém střevě. Význam těchto pozorování není známý. Nicméně rosiglitazon podporoval diferenciaci a zvrát mutagenních změn v buňkách lidského karcinomu tlustého střeva *in vitro*. Rosiglitazon neprojevil genotoxicitu v řadě genotoxických zkoušek *in vitro* a *in vivo*. V celoživotních studiích podávání rosiglitazonu dvěma druhům hlodavců nebyl prokázán žádný výskyt nádorů tlustého střeva.

Metformin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokrystalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidon (E1201)
Magnesium-stearát.

Potah tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný blistr (PVC/PVdC/aluminium). Velikost balení: 28, 56, 112, 336 (3x112) a 360 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/001-003
EU/1/03/258/015
EU/1/03/258/019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.října 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 20.října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonum (ve formě rosiglitazoni maleas) a 500 mg metformini-hydrochloridum (což odpovídá 390 mg volné baze metforminum).

Pomocné látky

Tablety obsahují laktosu (přibližně 11 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světle růžové potahované tablety označené na jedné straně „gsk“ a na druhé straně „2/500“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVANDAMET je indikován k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou:

- u kterých není možno dosáhnout dostatečné kompenzace diabetu užíváním maximální tolerované dávky samotného metforminu.
- v trojkombinované léčbě se sulfonylureou u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu při užívání dvojkombinované perorální léčby s maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonylurey (viz bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

Obvyklá počáteční dávka přípravku AVANDAMET je 4 mg rosiglitazonu/den a 2000 mg metformin-hydrochloridu/den

Pokud je třeba dosáhnout lepší kompenzace diabetu, může být po 8 týdnech dávka rosiglitazonu zvýšena na 8 mg/den. Maximální doporučená denní dávka přípravku AVANDAMET je 8 mg rosiglitazonu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Celková denní dávka přípravku AVANDAMET se užívá rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem AVANDAMET, může být zvážena titrace rosiglitazonem, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážěn přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem AVANDAMET.

Užívání přípravku AVANDAMET s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

Trojkombovaná perorální léčba (rosiglitazon, metformin a sulfonylurea) (viz bod 4.4)

- Pacienti užívající metformin a sulfonylureu: v případech, kdy je to vhodné, může být zahájeno podávání přípravku AVANDAMET v dávce 4 mg rosiglitazonu /den a v dávce metforminu nahrazující dávku, která již byla podávána. Ke zvyšování dávky rosiglitazonu na 8 mg/den by se mělo přistupovat s opatrností po příslušném klinickém vyšetření, které vyhodnotí riziko rozvoje nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin (viz body 4.4 a 4.8).
- Pacienti se zavedenou trojkombovanou perorální léčbou: v případech, kdy je to vhodné, může AVANDAMET nahradit již užívané dávky rosiglitazonu a metforminu.

Pokud je to vhodné, může být pro zjednodušení léčby AVANDAMET použit k nahrazení současné léčby rosiglitazonem a metforminem v již zavedené dvojkombované nebo trojkombované perorální léčbě.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mají sklon ke snížení renální funkce, měla by být funkce ledvin u starších pacientů užívajících AVANDAMET pravidelně monitorována (viz bod 4.3 a 4.4).

Pacienti s poškozením funkce ledvin

AVANDAMET nesmějí užívat pacienti s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu

> 135 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a > 110 $\mu\text{mol/l}$ u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min (viz bod 4.3 a 4.4).

Děti a mladiství

Podávání přípravku AVANDAMET dětem a mladistvým mladším 18 let se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti u této věkové skupiny (viz bod 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Užívání přípravku AVANDAMET je kontraindikováno u pacientů:

- s přecitlivělostí na rosiglitazon, metformin-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku
- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) stadium I až IV)
- s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris, NSTEMI a STEMI) (viz bod 4.4)
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii, jako např.:
 - srdeční nebo respirační selhání
 - infarkt myokardu v nedávné době
 - šok
- s jaterním poškozením
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou nebo u pacientů v diabetickém prekómatu
- s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu > 135 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a > 110 $\mu\text{mol/l}$ u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min (viz bod 4.4)
- v akutním stavu, který by mohl vést k poškození funkce ledvin, jako např.:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok
 - při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- podání přípravku je dále kontraindikováno u kojících pacientek

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se může objevit v důsledku nahromadění metforminu. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů užívajících metformin se objevily zejména u diabetiků s významným renálním selháním. Incidence laktátové acidózy může a měla by být snížena posouzením dalších rizikových faktorů jako jsou špatně kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience a jakékoli stavy spojené s hypoxií.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha a hypotermií s následným kómatem. Mezi diagnostické laboratorní nálezy patří snížené pH krve, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l, zvýšení aniontové mezery a zvýšení poměru laktát/pyruvát. Pokud se objeví podezření na vznik metabolické acidózy, musí být léčba přípravkem přerušena a pacient musí být okamžitě hospitalizován (viz bod 4.9).

Renální funkce

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami, měly by se koncentrace sérového kreatininu stanovovat pravidelně:

- nejméně jedenkrát za rok u pacientů s normální funkcí ledvin
- nejméně dvakrát až čtyřikrát za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu při horní hranici normy a u starších pacientů

U starších pacientů bývá snížená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky nebo při zahájení léčby NSAID.

Retence tekutin a srdeční selhání

Thiazolidindiony mohou způsobovat retenci tekutin, která může vést k exacerbací nebo urychlení známek a příznaků městnavého srdečního selhání.

Rosiglitazon může způsobit na dávce závislou retenci tekutin. Možné přispění retence tekutin k nárůstu tělesné hmotnosti je třeba posoudit individuálně, protože velmi vzácně byly hlášeny případy rychlého a výrazného zvýšení tělesné hmotnosti v důsledku retence tekutin. Všechny pacienty, zejména pak pacienty současně užívající inzulin, ale též sulfonyleureu, pacienty se zvýšeným rizikem srdečního selhání a pacienty se sníženou srdeční rezervou, je třeba pečlivě sledovat s ohledem na možné symptomy nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin, včetně zvýšení tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Při jakémkoli zhoršení kardiovaskulárního stavu musí být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena.

Podávání přípravku AVANDAMET v kombinaci se sulfonyleureou nebo inzulinem může být spojeno se zvýšeným rizikem retence tekutin a srdečního selhání (viz bod 4.8). Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem AVANDAMET v kombinaci se sulfonyleureou by měla být zvažována alternativní léčba. Při podávání přípravku AVANDAMET s inzulinem, ale též se sulfonyleureou, je doporučeno zvýšené monitorování pacienta.

Srdeční selhání bylo také pozorováno častěji u pacientů s anamnézou srdečního selhání; otok a srdeční selhání byly také častěji hlášeny u starších pacientů a u pacientů s mírným až středně těžkým selháním ledvin. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů starších než 75 let vzhledem k omezeným zkušenostem u této věkové skupiny.

Nesteroidní protizánětlivé látky, inzulin i rosiglitazon mohou vyvolat retenci tekutin. Jejich současné užívání proto může vést ke zvýšenému riziku vzniku edémů.

Kombinace s inzulinem

V klinických studiích byla při užívání rosiglitazonu v kombinaci s inzulinem pozorována zvýšená incidence srdečního selhání. Léčba inzulinem i rosiglitazonem je spojena s retencí tekutin, současné podávání může vést ke zvýšenému riziku otoku a zvýšenému riziku ischemické choroby srdeční.

Inzulin by měl být přidáván k zavedené léčbě rosiglitazonem pouze ve výjimečných případech a pod pečlivým dohledem.

Ischémie myokardu

Retrospektivní analýza údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií naznačila, že by léčba rosiglitazonem mohla být spojena se zvýšeným rizikem ischemických srdečních příhod. Celkově jsou však dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischémie neprůkazné (viz bod 4.8). Existují pouze omezené údaje z klinických studií týkající se pacientů s ischemickou chorobou srdeční a/nebo s periferní arteriální chorobou. Z důvodu opatrnosti se tedy u těchto pacientů, a to zejména u pacientů s myokardiálními ischemickými příznaky, užívání rosiglitazonu nedoporučuje.

Akutní koronární syndrom (ACS)

Pacienti s ACS nebyli v kontrolovaných klinických studiích s rosiglitazonem hodnoceni. S ohledem na možný rozvoj srdečního selhání u těchto pacientů se zahájení léčby rosiglitazonem u pacientů s akutním koronárním syndromem nedoporučuje a v akutní fázi by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Sledování jaterních funkcí

V rámci postmarketingového sledování se ojediněle vyskytly informace o poruchách funkce jater (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšenými jaterními enzymy ($ALT > 2,5$ krát vyšší než horní hranice normy) je zkušenost s rosiglitazonem omezená. Z tohoto důvodu by jaterní testy měly být provedeny u všech pacientů před začátkem léčby přípravkem AVANDAMET a dále v pravidelných intervalech na základě klinického úsudku. Léčba přípravkem AVANDAMET by neměla být zahájena u pacientů s aktuálně zvýšenou hladinou jaterních enzymů ($ALT > 2,5$ krát vyšší než je horní hranice normy) nebo u pacientů s jakýmkoliv jiným nálezem svědčícím pro jaterní onemocnění.

Jestliže je při léčbě přípravkem AVANDAMET hladina ALT vyšší než je trojnásobek horní hranice normy, musí být jaterní testy co nejdříve znovu vyšetřeny. Pokud hodnoty ALT přetrvávají nad trojnásobkem horní hranice normy, léčba musí být přerušena. Jaterní testy musí být vyšetřeny u každého pacienta, u něhož se vyskytnou příznaky svědčící pro jaterní onemocnění, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč. Dokud nejsou k dispozici výsledky laboratorního vyšetření, mělo by být rozhodnutí, zda pokračovat v terapii přípravkem AVANDAMET, vedeno klinickým úsudkem.

V případě výskytu žloutenky musí být léčba přerušena.

Oční poruchy

V rámci postmarketinkového sledování byly u thiazolidindionů včetně rosiglitazonu hlášeny nové případy nebo zhoršení diabetického makulárního edému doprovázené snížením zrakové ostrosti. U mnohých z těchto pacientů byl zároveň hlášen periferní edém. Přestože není jasné, zda existuje přímý vztah mezi užíváním rosiglitazonu a vznikem makulárního edému, měli by lékaři předepisující přípravek vzít v úvahu možnost vzniku makulárního edému, pokud si pacienti stěžují na poruchu zrakové ostrosti. V takovém případě by mělo být zváženo oftalmologické vyšetření.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Při klinickém hodnocení rosiglitazonu bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení tělesné hmotnosti, které bylo vyšší při užívání v kombinaci s inzulinem.

S ohledem na skutečnost, že zvýšení tělesné hmotnosti může být známkou retence tekutin, která může být spojena se srdečním selháním, by měla být tělesná hmotnost pečlivě kontrolována.

Anémie

Léčba rosiglitazonem je spojena se snížením hladiny hemoglobinu závislým na dávce. U pacientů s nízkou hladinou hemoglobinu již před začátkem terapie je při léčbě přípravkem AVANDAMET zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémie

U pacientů užívajících AVANDAMET v kombinované léčbě se sulfonylureou nebo s inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykémie závislé na dávce. Může být nezbytné zvýšené monitorování pacienta a snížení dávky současně podávaného léčiva.

Operace

Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje metformin-hydrochlorid, měla by být léčba přerušena 48 hodin před plánovanou operací v celkové anestezii a neměla by být zahájena dříve než 48 hodin po operaci.

Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek při rentgenovém vyšetření může vést k renálnímu selhání. Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, mělo by být podávání přípravku přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě (viz bod 4.5).

Poruchy kostí

Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u žen) (viz bod 4.8). Většina zlomenin se nacházela na horních končetinách a v distálních částech dolních končetin. Tato zvýšená incidence byla u žen pozorována po prvním roce léčby a přetrvávala během dlouhodobé léčby. U pacientů léčených rosiglitazonem, a to zejména u žen, by mělo být zváženo riziko zlomenin.

Další upozornění

V klinických studiích užívaly rosiglitazon i premenopauzální ženy. Přestože v preklinickém hodnocení byla pozorována určitá hormonální nerovnováha (viz bod 5.3), nebyly zaznamenány žádné signifikantní nežádoucí účinky ve vztahu k menstruaci. U žen, které mají vlivem inzulinové rezistence anovulační cykly, může vést léčba rosiglitazonem v důsledku zvýšené citlivosti na inzulin k vyvolání ovulace. Tyto pacientky by měly být upozorněny na možnost otěhotnění (viz bod 4.6).

AVANDAMET by měl být používán s opatrností při současném podávání CYP2C8 inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku rosiglitazonu (viz bod 4.5.). Dále by měl být AVANDAMET užíván s opatrností při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku metforminu (viz bod 4.5). Kompenzace diabetu by měla být důkladně monitorována. Měly by být zváženy úpravy dávek přípravku AVANDAMET v doporučeném dávkovém rozmezí nebo změny v diabetické léčbě.

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s rovnoměrným rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou musí nadále dodržovat nízkoenergetickou dietu.

Pravidelně musí být prováděny obvyklé laboratorní testy k monitoraci diabetu.

Tablety přípravku AVANDAMET obsahují laktózu a neměli by je proto užívat pacienti s vzácnými vrozenými onemocněními jako jsou intolerance galaktózy, deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné formální interakční studie s přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny, současné užívání léčivých látek pacienty v klinických studiích a při širokém klinickém použití však nevedlo k neočekávaným interakcím. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (rosiglitazon a metformin).

Vzhledem k tomu, že přípravek AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, je při akutní otravě alkoholem (zejména při hladovění, malnutrici nebo jaterní insuficienci) zvýšené riziko vzniku laktátové acidózy (viz bod 4.4). Je třeba se vyhnout požívání alkoholu a užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Mezi kationaktivními léčivými přípravky vylučovanými renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) a metforminem může docházet k interakci způsobené kompeticí o společný tubulární transportní systém. Ve studii prováděné se sedmi zdravými dobrovolníky bylo prokázáno, že cimetidin podávaný v dávce 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohoto důvodu by při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí měla být zvažována pečlivá monitorace kompenzace diabetu, úprava dávek v doporučeném dávkovém rozmezí a změna v diabetické léčbě (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* ukazují, že je rosiglitazon metabolizován převážně pomocí CYP2C8 a pouze minoritní metabolickou cestou pomocí CYP2C9.

Současné podávání rosiglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8) vedlo ke dvojnásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Vzhledem k potenciálnímu zvýšení rizika nežádoucích účinků závislých na dávce může být nutné snížení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Současné podávání rosiglitazonu s rifampicinem (induktor CYP2C8) vedlo k 66% snížení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Nelze vyloučit, že další induktory (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) mohou také ovlivnit expozici rosiglitazonu. Může být nezbytné zvýšení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Klinicky významné interakce se substráty nebo inhibitory CYP2C9 se nepředpokládají.

Současné podání rosiglitazonu s perorálními antidiabetiky glibenklamidem a akarbózou nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Při současném užívání rosiglitazonu s digoxinem, se substrátem CYP2C9 warfarinem ani se substráty CYP3A4 nifedipinem, ethinylestradiolem a norethindronem nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek může vést k renálnímu selhání s následným nahromaděním metforminu a rizikem laktátové acidózy. Podávání metforminu by mělo být přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být znovu zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě.

Kombinace vyžadující opatrnost

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být prováděny časté kontroly krevní glukózy, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

ACE-inhibitory mohou snižovat hladiny krevní glukózy. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro přípravek AVANDAMET nejsou dostupné žádné preklinické ani klinické údaje týkající se expozice v době těhotenství nebo laktace.

Rosiglitazon prochází lidskou placentou a je detekovatelný ve tkáních plodu. Adekvátní údaje o podávání rosiglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz oddíl 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

AVANDAMET by proto neměl být užíván během těhotenství. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo pokud otěhotní, měla by být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena, jestliže předpokládaný přínos léčby pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Obě látky, rosiglitazon i metformin, byly prokázány v mléce pokusných zvířat. Není známo, zda kojení vede k expozici dítěte léčivému přípravku. Kojící pacientky by proto neměly AVANDAMET užívat (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

AVANDAMET nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané u jednotlivých léčivých látek přípravku AVANDAMET. Nežádoucí účinky hlášené po podání fixní kombinace jsou uváděny pouze tehdy, pokud nebyly zaznamenané u jednotlivých složek přípravku AVANDAMET nebo pokud byly hlášeny s vyšší frekvencí než byla frekvence zaznamenaná u jednotlivých složek.

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle orgánově-systémové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby. Frekvence nežádoucích účinků určená na základě zkušeností z klinických studií nemusí odrážet frekvenci nežádoucích účinků, které se mohou objevit v běžné klinické praxi. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$, včetně ojedinělých případů).

AVANDAMET

Údaje z dvojitě zaslepených studií potvrzují, že bezpečnostní profil při současném užívání rosiglitazonu s metforminem je podobný kombinovanému profilu nežádoucích účinků obou léčivých přípravků. Údaje týkající se přípravku AVANDAMET jsou též v souladu s tímto kombinovaným profilem nežádoucích účinků.

Údaje z klinické studie (přidání inzulínu k zavedené léčbě přípravkem AVANDAMET) Ve studii (n=322), ve které byl inzulín podáván pacientům se zavedenou léčbou přípravkem AVANDAMET, nebyly zaznamenané žádné nové nežádoucí účinky, které by již nebyly dříve hlášeny po podání buď přípravku AVANDAMET nebo rosiglitazonu v kombinované léčbě.

Riziko retence tekutin i hypoglykémie je však vyšší při užívání přípravku AVANDAMET v kombinaci s inzulínem.

Rosiglitazon

Údaje z klinických studií

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle systémově orgánové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné z přehledu klinických studií, které zahrnovaly více než 5 000 pacientů léčených rosiglitazonem. V každé orgánově-systémové třídě jsou nežádoucí účinky uváděné v tabulce seřazené s klesající frekvencí na základě údajů zjištěných v léčebném režimu za použití rosiglitazonu v monoterapii. V každé skupině četností výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků zjištěná v klinických studiích s rosiglitazonem

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků rozdělená dle léčebného schématu		
	Monoterapie rosiglitazonem	Rosiglitazon s metforminem	Rosiglitazon s metforminem a sulfonylureou
Poruchy krve a lymfatického systému			
anémie	Časté	Časté	Časté
granulocytopenie			Časté
Poruchy metabolismu a výživy			
hypercholesterolemie ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriacylglycerolemie	Časté		
hyperlipidémie	Časté	Časté	Časté
zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť k jídlu	Časté		
hypoglykémie		Časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému			
závratě*		Časté	
bolest hlavy*			Časté
Srdeční poruchy			
srdeční selhání ²		časté	časté
srdeční ischemie ^{3*}	časté	časté	časté
Gastrointestinální poruchy			
zácpa	Časté	Časté	Časté
Poruchy pohybového systému a pohybové tkáně			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgie*			Časté
Celkové a jinde nezařazené poruchy			
otoky	Časté	Časté	Velmi časté

*Skupina četnosti incidence těchto nežádoucích účinků zaznamenaná v klinických studiích v placebové skupině odpovídá četnosti definované jako „časté“.

¹ Hypercholesterolemie byla zaznamenána až u 5,3 % pacientů léčených rosiglitazonem (v monoterapii, dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu byly spojeny se zvýšením hodnot LDL a HDL cholesterolu, zatímco poměr celkový cholesterol/HDL cholesterol se v průběhu dlouhodobých klinických studií neměnil nebo se zlepšoval. Zvýšení cholesterolu bylo většinou mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovalo přerušení léčby.

² Zvýšená incidence srdečního selhání byla zaznamenána v případech, kdy byl rosiglitazon přidáván k léčebným režimům se sulfonylureou (při dvojkombinované nebo trojkombinované léčbě) a zdálo se být vyšší při užívání rosiglitazonu v dávce 8 mg než při užívání rosiglitazonu v dávce 4 mg (celková denní dávka). Incidence srdečního selhání při trojkombinované perorální léčbě byla v hlavní dvojité zaslepené studii 1,4 % ve srovnání s incidencí 0,4 % při užívání metforminu se sulfonylureou při dvojkombinované léčbě. Incidence srdečního selhání byla při kombinaci s inzulinem (rosiglitazon přidáván k zavedené léčbě inzulinem) 2,4 % ve srovnání s incidencí 1,1 % při užívání samotného inzulinu.

V roční placebem kontrolované studii, které se účastnili pacienti s městnavým srdečním selháním NYHA klasifikace I – II, došlo ke zhoršení nebo možnému zhoršení srdečního selhání u 6,4 % pacientů léčených rosiglitazonem ve srovnání s 3,5 % pacientů užívajícími placebo.

³ V retrospektivní analýze údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií byla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii vyšší u režimů obsahujících rosiglitazon (2,00 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebo (1,53 %) [poměr rizik (HR, hazard ratio) 1,30 (95% interval spolehlivosti (CI, confidence interval) 1,004 – 1,69)]. Toto riziko bylo zvýšeno, pokud byl rosiglitazon přidáván k již zavedené léčbě inzulinem a u pacientů užívajících nitráty k léčbě diagnostikované ischemické choroby srdeční. V aktualizaci k této retrospektivní analýze, která zahrnovala 10 dalších studií, které splňovaly vstupní kritéria, ale které nebyly ještě v době původní analýzy dostupné, nebyla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii statisticky odlišná u režimů obsahujících rosiglitazon (2,21 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebem (2,08 %) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. V prospektivní studii kardiovaskulárních komplikací (průměrná délka sledování 5,5 roku) byly primární koncové ukazatele (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin) podobné mezi rosiglitazonem a komparátory s obsahem léčivé látky [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. Ve dvou dalších dlouhodobých prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (9620 pacientů, délka studie > 3 roky v každé studii), ve kterých byl srovnáván rosiglitazon s některým dalším schváleným perorálním anti-diabetikem nebo s placebem, nebylo potenciální riziko srdeční ischemie potvrzeno ani vyvráceno. Celkově jsou dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischemie neprůkazné.

⁴ Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u pacientek). Ve studii s monoterapií byla incidence u žen 9,3 % (2,7 pacientek na 100 pacient-roků) u rosiglitazonu oproti 5,1 % (1,5 pacientek na 100 pacient-roků) u metforminu nebo 3,5 % (1,3 pacientek na 100 pacient-roků) u glibenklamidu. V další dlouhodobé studii byla zvýšená incidence kostních zlomenin u subjektů ve skupině s kombinovanou léčbou s rosiglitazonem ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou [8,3 % vs 5,3 %, RR (risk ratio) 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Zdá se, že riziko zlomenin je při srovnání s kontrolní skupinou vyšší u žen [11,5 % vs 6,3 %, RR 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], než u mužů [5,3 % vs 4,3 %, RR 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. K určení, zda bude po delším období sledování zvýšené riziko zlomenin u mužů, jsou nutné další údaje. Většina zlomenin postihovala horní končetiny a distální části dolních končetin (viz bod 4.4).

Ve dvojité zaslepených klinických studiích s rosiglitazonem byla incidence trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejná jako u placebo (0,2%), ale nižší než u účinných srovnávaných látek (0,5% u metforminu i sulfonylurey). Incidence všech nežádoucích účinků vztahujících se k hepatobiliárnímu systému byla < 1,5 % ve všech léčebných skupinách a byla podobná jako u placebo.

Údaje získané po uvedení přípravku na trh

Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích byly po uvedení rosiglitazonu na trh zjištěny nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Frekvence nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	
rychlé a výrazné zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému (viz poruchy kůže a podkoží)	
anafylaktické reakce	Velmi vzácné
Oční poruchy	
makulární edém	Vzácné
Srdeční poruchy	
Městnavé srdeční selhání/plicní edém	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
jaterní dysfunkce ⁵ , projevující se zejména zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ⁵	Vzácné
Poruchy kůže a podkoží (viz poruchy imunitního systému)	
angioedém	Velmi vzácné
kožní reakce (např. kopřivka, svědění, vyrážka)	Velmi vzácné

⁵Byly hlášeny vzácné případy zvýšených hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkce. Ve velmi vzácných případech byly tyto nežádoucí účinky fatální.

Metformin

Údaje z klinických studií a údaje získané po uvedení přípravku na trh.

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle systémově-orgánové klasifikace a podle frekvence. Uvedená frekvence nežádoucích účinků vychází ze Souhrnu údajů o přípravku pro metformin schváleného v EU.

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků metforminu vycházející z klinických studií a z postmarketingových údajů

Nežádoucí účinek	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	
gastrointestinální příznaky ⁶	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy	
laktátová acidóza	Velmi vzácné
deficit vitamínu B12 ⁷	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	
kovová pachuť v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	
poruchy funkce jater	Velmi vzácné
hepatitida	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkoží	
kopřivka	Velmi vzácné
erytém	Velmi vzácné
pruritus	Velmi vzácné

⁶Gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a nechutenství se objevují častěji na počátku léčby a ve většině případů spontánně ustupují.

⁷ Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, což může vést velmi vzácně ke klinicky významnému deficitu vitamínu B12.

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se předávkování přípravkem AVANDAMET.

O předávkování rosiglitazonem u člověka jsou dostupné pouze omezené údaje. V klinickém hodnocení s dobrovolníky byl rosiglitazon podáván v jednorázových perorálních dávkách do 20 mg a v těchto dávkách byl dobře tolerován.

Výrazné předávkování metforminem (nebo přítomnost současného rizika vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

V případě předávkování je doporučeno zahájení náležité podpůrné léčby, vyžaduje-li to klinický stav pacienta. Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza, rosiglitazon se však silně váže na plazmatické bílkoviny a nedá se odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD03

AVANDAMET obsahuje dvě antidiabetické látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: rosiglitazon-maleinát patřící do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patřící do skupiny biguanidů.

Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektivní agonista nukleových receptorů PPAR γ (receptor gama aktivovaný peroxizomálním proliferátorem). Patří do skupiny antidiabetik s thiazolidindionovou strukturou. Snižuje glykémii snížením inzulínové rezistence v tukové tkáni, v kosterních svalech a v játrech.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazonu byla prokázána na mnoha zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon navíc působí protektivně na funkci β -buněk, což je doloženo zvětšením hmoty pankreatických ostrůvků a obsahu inzulínu, a předchází rozvoji zjevné hyperglykémie na zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon nestimuloval pankreatickou sekreci inzulínu ani nevyvolával hypoglykémii u potkanů a myší. Hlavní metabolit (para-hydroxysulfát), který má vysokou afinitu k rozpustnému lidskému PPAR γ , vykazoval relativně vysokou účinnost při vyšetření glukózové tolerance u obézních myší. Klinický význam těchto pozorování nebyl plně objasněn.

V klinických studiích nastupoval účinek rosiglitazonu na snižování glykémie postupně, s maximálním snížením hodnot plazmatické glukózy nalačno (FPG) přibližně za 8 týdnů od začátku terapie. Zlepšení glykemické kontroly je spojeno se snížením hodnot glukózy na lačno i po jídle.

Užívání rosiglitazonu bylo spojeno se zvýšením tělesné hmotnosti. Ve studiích mechanismu účinku bylo prokázáno, že ke zvýšení tělesné hmotnosti dochází zejména zvýšením podkožního tuku, což je doprovázeno snížením tuku viscerálního a intrahepatálního.

Ve shodě s mechanismem účinku snižoval rosiglitazon v kombinaci s metforminem inzulínovou rezistenci a zlepšoval funkci β -buněk pankreatu. Zlepšená kompenzace diabetu byla současně spojena s významným snížením volných mastných kyselin. V důsledku různých, ale vzájemně se doplňujících mechanismů účinku má kombinace rosiglitazonu s metforminem aditivní účinek na kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu.

Ve studiích trvajících maximálně 3 roky zajišťovalo podávání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně v dvojkombinované perorální léčbě s metforminem přetrvávající zlepšení kompenzace diabetu (FPG a HbA_{1c}). Výraznější snížení glykémie bylo pozorováno u obézních pacientů. Dlouhodobý přínos zlepšené kompenzace diabetu dosažené léčbou rosiglitazonem nelze doložit, protože příslušná klinická hodnocení dosud nebyla dokončena.

U 197 dětí (ve věku 10 – 17 let) s diabetem typu 2 byla provedena klinická studie s aktivní kontrolou (rosiglitazon v dávce do 8 mg denně nebo metformin v dávce do 2 mg denně) trvající 24 týdnů. Ke statisticky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} oproti stavu před léčbou došlo pouze ve skupině užívající metformin. Non-inferiorita rosiglitazonu vzhledem k metforminu nebyla prokázána. Při léčbě rosiglitazonem se u dětí ve srovnání s dospělými pacienty s diabetem typu 2 neobjevily žádné nové znepokojující skutečnosti týkající se bezpečnosti. U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) byla multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie s léčbou trvající 4-6 let (medián trvání léčby byl 4 roky). V této studii byla porovnávána léčba rosiglitazonem v dávkách od 4 do 8 mg/den s léčbou metforminem (500 mg až 2000 mg/den) a s léčbou glibenklamidem (2,5 až 15 mg/den) u 4351 dosud neléčených pacientů, u kterých byl v nedávné době (≤ 3 roky) diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Léčba rosiglitazonem významně snížila riziko selhání monoterapie (FPG $>10,0$ mmol/l), a to o 63 % ve srovnání s glibenklamidem (HR 0,37, IS 0,30-0,45) a o 32 % ve srovnání s metforminem (HR 0,68, IS 0,55-0,85) v průběhu studie (až do 72 měsíců léčby). Souhrnná incidence selhání léčby činila 10,3 % u pacientů léčených rosiglitazonem, 14,8 % u pacientů léčených metforminem a 23,3 % u pacientů léčených glibenklamidem. Celkem byla ukončena léčba z jiných důvodů než bylo selhání monoterapie u 43 % pacientů užívajících rosiglitazon, u 47 % pacientů užívajících glibenklamid a u 42 % pacientů užívajících metformin. Vliv těchto nálezů na progresi onemocnění nebo na mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace diabetu nebyl prokázán (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky zaznamenané

v této studii byly konzistentní se známým profilem nežádoucích účinků jednotlivých léčiv, včetně pokračujícího zvyšování tělesné hmotnosti při léčbě rosiglitazonem. Dále byla zaznamenána zvýšená incidence zlomenin u žen léčených rosiglitazonem (viz body 4.4 a 4.8).

Studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) byla rozsáhlá (4447 subjektů), otevřená, prospektivní, kontrolovaná studie (průměrná délka sledování 5,5 roku), ve které byli pacienti s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaní při monoterapii metforminem nebo sulfonyleureou randomizováni do skupin s přidáním rosiglitazonu nebo metforminu nebo sulfonyleurey. Průměrná délka trvání diabetu u těchto pacientů byla přibližně 7 let. Posuzovaným primárním koncovým ukazatelem byla hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (která zahrnovala i hospitalizace z důvodu srdečního selhání) nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. Průměrné dávky na konci randomizované léčby jsou shrnuty v následující tabulce:

Randomizovaná léčba†	Průměrná (SD) dávka na konci randomizované léčby
Rosiglitazon (SU nebo metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyleurea (základem metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (základem sulphonylurea)	1995,5 (682,6) mg

* Podobné relativní účinné dávky (tj. přibližně poloviční maximální dávka) u dalších derivátů sulfonyleurey (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, kteří podstoupili léčbu určenou randomizací v kombinaci se správnou výchozí léčbou a s hodnotitelnými údaji.

V počtu posuzovaných primárních koncových ukazatelů ve skupině s rosiglitazonem (321/2220) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (323/2227) nebyl pozorován žádný rozdíl (HR 0,99, CI 0,85-1,16), což splňuje předem definované kritérium non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Pro hlavní sekundární koncové ukazatele byly HR a CI následující: všechny případy úmrtí (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events, hlavní kardiovaskulární nežádoucí účinky souhrnně – smrt z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), smrt z kardiovaskulárních příčin (HR 0,84; CI 0,59-1,18), akutní infarkt myokardu (HR 1,14; CI 0,80-1,63) a cévní mozková příhoda (HR 0,72; CI 0,49-1,06). V substudii hodnotící účinek na snížení HbA1c vykazovala po 18 měsících dvojkombinovaná léčba s rosiglitazonem non-inferioritu ve srovnání s kombinovanou léčbou sulfonyleureou a metforminem. V konečné analýze po 5 letech bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c oproti výchozím hodnotám o 0,14 % u pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a metforminem v porovnání se zvýšením o 0,17 % u pacientů, kterým byla přidána sulfonyleurea k původní léčbě metforminem ($p < 0,0001$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a sulfonyleureou bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c o 0,24 % v porovnání se snížením HbA1c o 0,10 % u pacientů, kterým byl přidán metformin k původní léčbě sulfonyleureou ($p = 0,0083$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině s rosiglitazonem bylo pozorováno významné zvýšení srdečního selhání (fatálního i nefatálního) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) a zlomenin kostí (RR 1,57; CI 1,26-1,97) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (viz bod 4.4 a 4.8). Z následného sledování kardiovaskulárních komplikací odstoupilo celkem 564 pacientů, to odpovídá 12,3 % pacientům ze skupiny s rosiglitazonem a 13 % pacientům z kontrolní skupiny, což představuje ztrátu 7,2 % paciento-roků u sledování kardiovaskulárních komplikací a ztrátu 2,0 % paciento-roků u sledování všech případů mortality.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy na lačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tedy hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech působí mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntházu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifického typu membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace krevní glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientů a rok) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0023$, a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0034$
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů a rok, $p=0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientů a rok oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,021$)
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpce

Nebyl zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl mezi parametry absorpce rosiglitazonu a metforminu v tabletách přípravku AVANDAMET a parametry absorpce rosiglitazon-maleinátu a metformin-hydrochloridu v tabletách s obsahem pouze jedné léčivé látky.

Při podávání přípravku AVANDAMET zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC rosiglitazonu ani metforminu. Po jídle byla $C_{\max}$ nižší (o 22 % u rosiglitazonu a o 15 % u metforminu) a $t_{\max}$ byl prodloužen (přibližně o 1,5 hod. u rosiglitazonu a o 0,5 hod. u metforminu). Vliv jídla není považován za klinicky významný.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost rosiglitazonu po perorálním podání dávky 4 i 8 mg je přibližně 99 %. Maximální plazmatická koncentrace rosiglitazonu je dosažena přibližně 1 hodinu po podání. V terapeutickém rozmezí jsou plazmatické koncentrace přibližně úměrné dávce.

Podání rosiglitazonu s jídlem nijak nemění celkovou expozici (AUC), pouze v porovnání s dávkami užívanými nalačno bylo pozorováno mírné snížení $C_{\max}$ (přibližně o 20-28 %) a prodloužení $T_{\max}$ (cca 1,75 h). Tyto malé změny nejsou klinicky významné, proto není nutná úprava užívání rosiglitazonu ve vztahu k jídlu. Při zvýšení žaludečního pH není absorpce rosiglitazonu nijak změněna.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků je distribuční objem rosiglitazonu přibližně 14 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny je u rosiglitazonu vysoká (přibližně 99,8 %) a není ovlivněna koncentrací přípravku ani věkem pacienta. Hlavní metabolit rosiglitazonu (para-hydroxysulfát) se ve velké míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99,99 %).

Metabolismus

Rosiglitazon je extenzivně metabolizován, v nezměněné formě se vůbec nevylučuje.

Hlavní cestou metabolismu je N-demethylace a hydroxylace, následovaná konjugací se sulfáty a kyselinou glukuronovou. Podíl hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), na celkové antidiabetické aktivitě rosiglitazonu nebyl u člověka plně objasněn a nelze vyloučit, že metabolit se na účinku podílí. Přesto není nutné se obávat o bezpečnost cílové nebo speciální skupiny pacientů, protože u nemocných s jaterním onemocněním je rosiglitazon kontraindikován a do fáze III klinického hodnocení bylo zahrnuto dostatečné množství starších pacientů a pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením.

Studie *in vitro* ukazují, že rosiglitazon je metabolizován především pomocí CYP2C8, s menší spoluúčastí CYP2C9.

Protože nebyla pozorována žádná významná *in vitro* inhibice CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A nebo 4A způsobená rosiglitazonem, je i nízká pravděpodobnost interakce na úrovni metabolismu sloučenin odbourávaných těmito P450 enzymy. Rosiglitazon způsobuje *in vitro* mírnou inhibici CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízkou inhibici CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (viz oddíl 4.5). Interakční studie s warfarinem *in vivo* ukazují, že mezi rosiglitazonem a CYP2C9 substráty nedochází k *in vivo* interakci.

Eliminace

Celková plazmatická clearance rosiglitazonu je přibližně 3 l/h a terminální eliminační poločas rosiglitazonu je přibližně 3 až 4 hodiny. Při užívání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně není zaznamenána žádná nečekaná kumulace rosiglitazonu. Rosiglitazon se vylučuje převážně močí. Touto cestou se vyloučí přibližně dvě třetiny podané dávky, zatímco stolicí se vyloučí asi 25 % dávky. Léčivá látka v nezměněné formě se močí ani stolicí nevylučuje. Terminální poločas radioaktivity byl přibližně 130 hodin, což ukazuje, že eliminace metabolitů je velmi pomalá. Vyšší kumulace metabolitů v plazmě je očekávána po opakovaných dávkách, zvláště pak kumulace hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), u kterého se předpokládá kumulace až osminásobná.

Zvláštnosti s ohledem na populaci

Pohlaví: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádné významnější rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu u mužů a žen.

Starší pacienti: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádný významnější vliv věku pacienta na farmakokinetiku rosiglitazonu.

Děti a dospívající: Populační farmakokinetická analýza zahrnující 96 pacientů ve věku od 10 do 18 let o tělesné hmotnosti 35 až 178 kg naznačuje podobnou průměrnou hodnotu Cl/F u dětí a dospělých. Individuální hodnoty Cl/F v pediatrické populaci byly ve stejném rozmezí jako individuální údaje u dospělých. Zdá se, že hodnota Cl/F je nezávislá na věku, ale zvyšuje se v dětské populaci v závislosti na tělesné hmotnosti.

Poškození funkce jater: U pacientů s jaterní cirhózou se středně těžkým poškozením jater (Child-Pughova klasifikace typu B), byly hodnoty C_{max} a AUC nevázaného rosiglitazonu dvakrát až třikrát vyšší než u osob bez tohoto onemocnění. Interindividuální variabilita byla vysoká, hodnota AUC nevázaného rosiglitazonu vykazovala až sedminásobný rozdíl mezi pacienty.

Renální insuficience: U pacientů s renálním poškozením nebo u pacientů ve stádiu selhání ledvin léčeném dlouhodobou dialýzou nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu.

Metformin

Absorpce

Po podání perorální dávky metforminu je t_{max} dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu (C_{max}) 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Průměrný V_d se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

Metabolismus

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poškozené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinovaným přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným rosiglitazonem nebo samotným metforminem.

Rosiglitazon

Nežádoucí účinky s možným klinickým významem pozorované ve studiích na zvířatech byly následující: zvětšení plazmatického objemu doprovázené snížením parametrů červeného krevního obrazu a zvýšením hmotnosti srdce. Bylo též pozorováno zvýšení hmotnosti jater, zvýšení hodnot plazmatické ALT (pouze u psů) a zmožnění tukové tkáně. Podobné účinky byly pozorovány i u ostatních thiazolidindionů.

Ve studiích reprodukční toxicity bylo podávání rosiglitazonu potkanům během střední a pozdní fáze gestace spojeno s úmrtím plodu a retardací vývoje plodu. Rosiglitazon dále inhiboval ovariální syntézu estradiolu a progesteronu a snižoval plazmatickou hladinu těchto hormonů s ovlivněním estrálního/menstruačního cyklu a fertility (viz bod 4.4).

Na zvířecích modelech familiární adenomatózní polypózy (FAP) zvyšoval rosiglitazon v dávkách dvěstěnásobně převyšujících farmakologicky účinné dávky četnost nádorů v tlustém střevě. Význam těchto pozorování není známý. Nicméně rosiglitazon podporoval diferenciaci a zvrát mutagenních změn v buňkách lidského karcinomu tlustého střeva *in vitro*. Rosiglitazon neprojevil genotoxicitu v řadě genotoxických zkoušek *in vitro* a *in vivo*. V celoživotních studiích podávání rosiglitazonu dvěma druhům hlodavců nebyl prokázán žádný výskyt nádorů tlustého střeva.

Metformin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidon (E1201)
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný blistr (PVC/PVdC/aluminium). Velikost balení: 28, 56, 112, 336 (3x112) a 360 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/004-006
EU/1/03/258/016
EU/1/03/258/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.října 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 20.října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě rosiglitazoni maleas) a 1000 mg metformini-hydrochloridum (což odpovídá 780 mg volné baze metforminu).

Pomocná látka

Tablety obsahují laktosu (přibližně 11 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Žluté potahované tablety označené na jedné straně „gsk“ a na druhé straně „2/1000“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVANDAMET je indikován k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou:

- u kterých není možno dosáhnout dostatečné kompenzace diabetu užíváním maximální tolerované dávky samotného metforminu.
- v trojkombinované léčbě se sulfonylureou u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu při užívání dvojkombinované perorální léčby s maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonylurey (viz bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro odlišná dávkovací schémata je AVANDAMET dostupný ve vhodných silách.

Obvyklá počáteční dávka přípravku AVANDAMET je 4 mg rosiglitazonu/den a 2000 mg metformin-hydrochloridu/den.

Pokud je třeba dosáhnout lepší kompenzace diabetu, může být po 8 týdnech dávka rosiglitazonu zvýšena na 8 mg/den. Maximální doporučená denní dávka přípravku AVANDAMET je 8 mg rosiglitazonu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem AVANDAMET, může být zvážena titrace rosiglitazonem, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Celková denní dávka přípravku AVANDAMET se užívá rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem AVANDAMET.

Užívání přípravku AVANDAMET s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

Trojkombovaná perorální léčba (rosiglitazon, metformin a sulfonylurea) (viz bod 4.4)

- Pacienti užívající metformin a sulfonylureu: v případech, kdy je to vhodné, může být zahájeno podávání přípravku AVANDAMET v dávce 4 mg rosiglitazonu /den a v dávce metforminu nahrazující dávku, která již byla podávána. Ke zvyšování dávky rosiglitazonu na 8 mg/den by se mělo přistupovat s opatrností po příslušném klinickém vyšetření, které vyhodnotí riziko rozvoje nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin (viz body 4.4 a 4.8).
- Pacienti se zavedenou trojkombinovanou perorální léčbou: v případech, kdy je to vhodné, může AVANDAMET nahradit již užívané dávky rosiglitazonu a metforminu.

Pokud je to vhodné, může být pro zjednodušení léčby AVANDAMET použit k nahrazení současné léčby rosiglitazonem a metforminem v již zavedené dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mají sklon ke snížení renální funkce, měla by být funkce ledvin u starších pacientů užívajících AVANDAMET pravidelně monitorována (viz bod 4.3 a 4.4).

Pacienti s poškozením funkce ledvin

AVANDAMET nesmějí užívat pacienti s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu > 135 µmol/l u mužů a > 110 µmol/l u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min (viz bod 4.3 a 4.4).

Děti a mladiství

Podávání přípravku AVANDAMET dětem a mladistvým mladším 18 let se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti u této věkové skupiny (viz bod 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Užívání přípravku AVANDAMET je kontraindikováno u pacientů:

- s přecitlivělostí na rosiglitazon, metformin-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku
- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) stadium I až IV)
- s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris, NSTEMI a STEMI) (viz bod 4.4)
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii, jako např.:
 - srdeční nebo respirační selhání
 - infarkt myokardu v nedávné době
 - šok
- s jaterním poškozením
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou nebo u pacientů v diabetickém prekómatu
- s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu > 135 µmol/l u mužů a > 110 µmol/l u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min (viz bod 4.4)
- v akutním stavu, který by mohl vést k poškození funkce ledvin, jako např.:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok
 - při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- podání přípravku je dále kontraindikováno u kojících pacientek

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se může objevit v důsledku nahromadění metforminu. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů užívajících metformin se objevily zejména u diabetiků s významným renálním selháním. Incidence laktátové

acidózy může a měla by být snížena posouzením dalších rizikových faktorů jako jsou špatně kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience a jakékoli stavy spojené s hypoxií.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha a hypotermií s následným kómatem. Mezi diagnostické laboratorní nálezy patří snížené pH krve, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l, zvýšení aniontové mezery a zvýšení poměru laktát/pyruvát. Pokud se objeví podezření na vznik metabolické acidózy, musí být léčba přípravkem přerušena a pacient musí být okamžitě hospitalizován (viz bod 4.9).

Renální funkce

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami, měly by se koncentrace sérového kreatininu stanovovat pravidelně:

- nejméně jedenkrát za rok u pacientů s normální funkcí ledvin
- nejméně dvakrát až čtyřikrát za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu při horní hranici normy a u starších pacientů

U starších pacientů bývá snižená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky nebo při zahájení léčby NSAID.

Retence tekutin a srdeční selhání

Thiazolidindiony mohou způsobovat retenci tekutin, která může vést k exacerbací nebo urychlení známek a příznaků městnavého srdečního selhání.

Rosiglitazon může způsobit na dávce závislou retenci tekutin. Možné přispění retence tekutin k nárůstu tělesné hmotnosti je třeba posoudit

individuálně, protože velmi vzácně byly hlášeny případy rychlého a výrazného zvýšení tělesné hmotnosti v

důsledku retence tekutin. Všechny pacienty, zejména pak pacienty současně užívající inzulin, ale též sulfonylureu, pacienty se zvýšeným rizikem srdečního selhání a pacienty se sníženou srdeční rezervou, je třeba pečlivě sledovat s ohledem na možné symptomy nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin, včetně zvýšení tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Při jakémkoli zhoršení kardiovaskulárního stavu musí být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena.

Podávání přípravku AVANDAMET v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem může být spojeno se zvýšeným rizikem retence tekutin a srdečního selhání (viz bod 4.8). Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem AVANDAMET v kombinaci se sulfonylureou by měla být zvažována alternativní léčba. Při podávání přípravku AVANDAMET s inzulinem, ale též se sulfonylureou, je doporučeno zvýšené monitorování pacienta.

Srdeční selhání bylo také pozorováno častěji u pacientů s anamnézou srdečního selhání; otok a srdeční selhání byly také častěji hlášeny u starších pacientů a u pacientů s mírným až středně těžkým selháním ledvin. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů starších než 75 let vzhledem k omezeným zkušenostem u této věkové skupiny.

Nesteroidní protizánětlivé látky, inzulin i rosiglitazon mohou vyvolat retenci tekutin. Jejich současné užívání proto může vést ke zvýšenému riziku vzniku edémů.

Kombinace s inzulinem

V klinických studiích byla při užívání rosiglitazonu v kombinaci s inzulinem pozorována zvýšená incidence srdečního selhání. Léčba inzulinem i rosiglitazonem je spojena s retencí tekutin, současné podávání může vést ke zvýšenému riziku otoku a zvýšenému riziku ischemické choroby srdeční. Inzulin by měl být přidáván k zavedené léčbě rosiglitazonem pouze ve výjimečných případech a pod pečlivým dohledem.

Ischémie myokardu

Retrospektivní analýza údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií naznačila, že by léčba rosiglitazonem mohla být spojena se zvýšeným rizikem ischemických srdečních příhod. Celkově jsou však dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischémie neprůkazné (viz bod 4.8). Existují pouze omezené údaje z klinických studií týkající se pacientů s ischemickou chorobou srdeční a/nebo s periferní arteriální chorobou. Z důvodu opatrnosti se tedy u těchto pacientů, a to zejména u pacientů s myokardiálními ischemickými příznaky, užívání rosiglitazonu nedoporučuje.

Akutní koronární syndrom (ACS)

Pacienti s ACS nebyli v kontrolovaných klinických studiích s rosiglitazonem hodnoceni. S ohledem na možný rozvoj srdečního selhání u těchto pacientů se zahájení léčby rosiglitazonem u pacientů s akutním koronárním syndromem nedoporučuje a v akutní fázi by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Sledování jaterních funkcí

V rámci postmarketingového sledování se ojediněle vyskytly informace o poruchách funkce jater (viz oddíl 4.8). U pacientů se zvýšenými jaterními enzymy ($ALT > 2,5$ krát vyšší než horní hranice normy) je zkušenost s rosiglitazonem omezená. Z tohoto důvodu by jaterní testy měly být provedeny u všech pacientů před začátkem léčby přípravkem AVANDAMET a dále v pravidelných intervalech na základě klinického úsudku. Léčba přípravkem AVANDAMET by neměla být zahájena u pacientů s aktuálně zvýšenou hladinou jaterních enzymů ($ALT > 2,5$ krát vyšší než je horní hranice normy) nebo u pacientů s jakýmkoliv jiným nálezem svědčícím pro jaterní onemocnění. Jestliže je při léčbě přípravkem AVANDAMET hladina ALT vyšší než je trojnásobek horní hranice normy, musí být jaterní testy co nejdříve znovu vyšetřeny. Pokud hodnoty ALT přetrvávají nad trojnásobkem horní hranice normy, léčba musí být přerušena. Jaterní testy musí být vyšetřeny u každého pacienta, u něhož se vyskytnou příznaky svědčící pro jaterní onemocnění, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč. Dokud nejsou k dispozici výsledky laboratorního vyšetření, mělo by být rozhodnutí, zda pokračovat v terapii přípravkem AVANDAMET, vedeno klinickým úsudkem. V případě výskytu žloutenky musí být léčba přerušena.

Oční poruchy

V rámci postmarketinkového sledování byly u thiazolidindionů včetně rosiglitazonu hlášeny nové případy nebo zhoršení diabetického makulárního edému doprovázené snížením zrakové ostrosti. U mnohých z těchto pacientů byl zároveň hlášen periferní edém. Přestože není jasné, zda existuje přímý vztah mezi užíváním rosiglitazonu a vznikem makulárního edému, měli by lékaři předepisující přípravek vzít v úvahu možnost vzniku makulárního edému, pokud si pacienti stěžují na poruchu zrakové ostrosti. V takovém případě by mělo být zváženo oftalmologické vyšetření.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Při klinickém hodnocení rosiglitazonu bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení tělesné hmotnosti, které bylo vyšší při užívání v kombinaci s inzulínem.

S ohledem na skutečnost, že zvýšení tělesné hmotnosti může být známkou retence tekutin, která může být spojena se srdečním selháním, by měla být tělesná hmotnost pečlivě kontrolována.

Anémie

Léčba rosiglitazonem je spojena se snížením hladiny hemoglobinu závislým na dávce. U pacientů s nízkou hladinou hemoglobinu již před začátkem terapie je při léčbě přípravkem AVANDAMET zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémie

U pacientů užívajících AVANDAMET v kombinované léčbě se sulfonylureou nebo s inzulínem může být zvýšené riziko hypoglykémie závislé na dávce. Může být nezbytné zvýšené monitorování pacienta a snížení dávky současně podávaného léčiva.

Operace

Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje metformin-hydrochlorid, měla by být léčba přerušena 48 hodin před plánovanou operací v celkové anestezii a neměla by být zahájena dříve než 48 hodin po operaci.

Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek při rentgenovém vyšetření může vést k renálnímu selhání. Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, mělo by být podávání přípravku přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě (viz bod 4.5).

Poruchy kostí

Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u žen) (viz bod 4.8). Většina zlomenin se nacházela na horních končetinách a v distálních částech dolních končetin. Tato zvýšená incidence byla u žen pozorována po prvním roce léčby a přetrvávala během dlouhodobé léčby. U pacientů léčených rosiglitazonem, a to zejména u žen, by mělo být zváženo riziko zlomenin.

Další upozornění

V klinických studiích užívaly rosiglitazon i premenopauzální ženy. Přestože v preklinickém hodnocení byla pozorována určitá hormonální nerovnováha (viz oddíl 5.3), nebyly zaznamenány žádné signifikantní nežádoucí účinky ve vztahu k menstruaci. U žen, které mají vlivem inzulínové rezistence anovulační cykly, může vést léčba rosiglitazonem v důsledku zvýšené citlivosti na inzulín k vyvolání ovulace. Tyto pacientky by měly být upozorněny na možnost otěhotnění (viz bod 4.6).

AVANDAMET by měl být používán s opatrností při současném podávání CYP2C8 inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku rosiglitazonu (viz bod 4.5.). Dále by měl být AVANDAMET užíván s opatrností při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku metforminu (viz bod 4.5). Kompenzace diabetu by měla být důkladně monitorována. Měly by být zváženy úpravy dávek přípravku AVANDAMET v doporučeném dávkovém rozmezí nebo změny v diabetické léčbě.

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s rovnoměrným rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou musí nadále dodržovat nízkoenergetickou dietu.

Pravidelně musí být prováděny obvyklé laboratorní testy k monitoraci diabetu.

Tablety přípravku AVANDAMET obsahují laktózu a neměli by je proto užívat pacienti s vzácnými vrozenými onemocněními jako jsou intolerance galaktózy, deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné formální interakční studie s přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny, současné užívání léčivých látek pacienty v klinických studiích a při širokém klinickém použití však nevedlo k neočekávaným interakcím. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (rosiglitazon a metformin).

Vzhledem k tomu, že přípravek AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, je při akutní otravě alkoholem (zejména při hladovění, malnutrici nebo jaterní insuficienci) zvýšené riziko vzniku laktátové acidózy (viz bod 4.4). Je třeba se vyhnout požívání alkoholu a užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Mezi kationaktivními léčivými přípravky vylučovanými renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) a metforminem může docházet k interakci způsobené kompeticí o společný tubulární transportní systém. Ve studii prováděné se sedmi zdravými dobrovolníky bylo prokázáno, že cimetidin podávaný

v dávce 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohoto důvodu by při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí měla být zvážena pečlivá monitorace kompenzace diabetu, úprava dávek v doporučeném dávkovém rozmezí a změna v diabetické léčbě (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* ukazují, že je rosiglitazon metabolizován převážně pomocí CYP2C8 a pouze minoritní metabolickou cestou pomocí CYP2C9.

Současné podávání rosiglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8) vedlo ke dvojnásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Vzhledem k potenciálnímu zvýšení rizika nežádoucích účinků závislých na dávce může být nutné snížení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Současné podávání rosiglitazonu s rifampicinem (induktor CYP2C8) vedlo k 66% snížení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Nelze vyloučit, že další induktory (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) mohou také ovlivnit expozici rosiglitazonu. Může být nezbytné zvýšení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Klinicky významné interakce se substráty nebo inhibitory CYP2C9 se nepředpokládají.

Současné podání rosiglitazonu s perorálními antidiabetiky glibenklamidem a akarbózou nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Při současném užívání rosiglitazonu s digoxinem, se substrátem CYP2C9 warfarinem ani se substráty CYP3A4 nifedipinem, ethinylestradiolem a norethindronem nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek může vést k renálnímu selhání s následným nahromaděním metforminu a rizikem laktátové acidózy. Podávání metforminu by mělo být přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být znovu zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě.

Kombinace vyžadující opatrnost

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být prováděny časté kontroly krevní glukózy, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

ACE-inhibitory mohou snižovat hladiny krevní glukózy. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro přípravek AVANDAMET nejsou dostupné žádné preklinické ani klinické údaje týkající se expozice v době těhotenství nebo laktace.

Rosiglitazon prochází lidskou placentou a je detekovatelný ve tkáních plodu.

Adekvátní údaje o podávání rosiglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

AVANDAMET by proto neměl být užíván během těhotenství. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo pokud otěhotní, měla by být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena, jestliže předpokládaný přínos léčby pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Obě látky, rosiglitazon i metformin, byly prokázány v mléce pokusných zvířat. Není známo, zda kojení vede k expozici dítěte léčivému přípravku. Kojící pacientky by proto neměly AVANDAMET užívat (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

AVANDAMET nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané u jednotlivých léčivých látek přípravku AVANDAMET. Nežádoucí účinky hlášené po podání fixní kombinace jsou uváděny pouze tehdy, pokud nebyly zaznamenané u jednotlivých složek přípravku AVANDAMET nebo pokud byly hlášeny s vyšší frekvencí než byla frekvence zaznamenaná u jednotlivých složek.

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle orgánové-systémové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby. Frekvence nežádoucích účinků určená na základě zkušeností z klinických studií nemusí odrážet frekvenci nežádoucích účinků, které se mohou objevit v běžné klinické praxi. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$, včetně ojedinělých případů).

AVANDAMET

Údaje z dvojitého zaslepeného studie potvrzují, že bezpečnostní profil při současném užívání rosiglitazonu s metforminem je podobný kombinovanému profilu nežádoucích účinků obou léčivých přípravků. Údaje týkající se přípravku AVANDAMET jsou též v souladu s tímto kombinovaným profilem nežádoucích účinků.

Údaje z klinické studie (přidání inzulínu k zavedené léčbě přípravkem AVANDAMET)

Ve studii (n=322), ve které byl inzulín podáván pacientům se zavedenou léčbou přípravkem AVANDAMET, nebyly zaznamenané žádné nové nežádoucí účinky, které by již nebyly dříve hlášeny po podání buď přípravku AVANDAMET nebo rosiglitazonu v kombinované léčbě.

Riziko retence tekutin i hypoglykémie je však vyšší při užívání přípravku AVANDAMET v kombinaci s inzulínem.

Rosiglitazon

Údaje z klinických studií

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle systémově orgánové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné z přehledu klinických studií, které zahrnovaly více než 5 000 pacientů léčených rosiglitazonem. V každé orgánově-systémové třídě jsou nežádoucí účinky uváděné v tabulce seřazené s klesající frekvencí na základě údajů zjištěných v léčebném režimu za použití rosiglitazonu v monoterapii. V každé skupině četností výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků zjištěná v klinických studiích s rosiglitazonem

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků rozdělená dle léčebného schématu		
	Monoterapie rosiglitazonem	Rosiglitazon s metforminem	Rosiglitazon s metforminem a sulfonylureou
Poruchy krve a lymfatického systému			
anémie	Časté	Časté	Časté
granulocytopenie			Časté
Poruchy metabolismu a výživy			
hypercholesterolémie ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriacylglycerolémie	Časté		
hyperlipidémie	Časté	Časté	Časté
zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť k jídlu	Časté		
hypoglykémie		Časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému			
závratě*		Časté	
bolest hlavy*			Časté
Srdeční poruchy			
srdeční selhání ²		Časté	Časté
srdeční ischemie ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy			
zácpa	Časté	Časté	Časté
Poruchy pohybového systému a pohybové tkáně			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgie*			Časté
Celkové a jinde nezařazené poruchy			
otoky	Časté	Časté	Velmi časté

*Skupina četnosti incidence těchto nežádoucích účinků zaznamenaná v klinických studiích v placebové skupině odpovídá četnosti definované jako „časté“.

¹ Hypercholesterolémie byla zaznamenána až u 5,3 % pacientů léčených rosiglitazonem (v monoterapii, dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu byly spojeny se zvýšením hodnot LDL a HDL cholesterolu, zatímco poměr celkový cholesterol/HDL cholesterol se v průběhu dlouhodobých klinických studií neměnil nebo se zlepšoval. Zvýšení cholesterolu bylo většinou mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovalo přerušení léčby.

² Zvýšená incidence srdečního selhání byla zaznamenána v případech, kdy byl rosiglitazon přidáván k léčebným režimům se sulfonylureou (při dvojkombinované nebo trojkombinované léčbě) a zdála se být vyšší při užívání rosiglitazonu v dávce 8 mg než při užívání rosiglitazonu v dávce 4 mg (celková denní dávka). Incidence srdečního selhání při trojkombinované perorální léčbě byla v hlavní dvojité zaslepené studii 1,4 % ve srovnání s incidencí 0,4 % při užívání metforminu se sulfonylureou při dvojkombinované léčbě. Incidence srdečního selhání byla při kombinaci s inzulinem (rosiglitazon

přidáván k zavedené léčbě inzulinem) 2,4 % ve srovnání s incidencí 1,1 % při užívání samotného inzulinu.

V roční placebem kontrolované studii, které se účastnili pacienti s městnavým srdečním selháním NYHA klasifikace I – II, došlo ke zhoršení nebo možnému zhoršení srdečního selhání u 6,4 % pacientů léčených rosiglitazonem ve srovnání s 3,5 % pacientů užívajícími placebo.

³ V retrospektivní analýze údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií byla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii vyšší u režimů obsahujících rosiglitazon (2,00 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebo (1,53 %) [poměr rizik (HR, hazard ratio) 1,30 (95% interval spolehlivosti (CI, confidence interval) 1,004 – 1,69)]. Toto riziko bylo zvýšeno, pokud byl rosiglitazon přidáván k již zavedené léčbě inzulinem a u pacientů užívajících nitráty k léčbě diagnostikované ischemické choroby srdeční. V aktualizaci k této retrospektivní analýze, která zahrnovala 10 dalších studií, které splňovaly vstupní kritéria, ale které nebyly ještě v době původní analýzy dostupné, nebyla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii statisticky odlišná u režimů obsahujících rosiglitazon (2,21 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebem (2,08 %) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. V prospektivní studii kardiovaskulárních komplikací (průměrná délka sledování 5,5 roku) byly primární koncové ukazatele (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin) podobné mezi rosiglitazonem a komparátory s obsahem léčivé látky [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. Ve dvou dalších dlouhodobých prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (9620 pacientů, délka studie > 3 roky v každé studii), ve kterých byl srovnáván rosiglitazon s některým dalším schváleným perorálním antidiabetikem nebo s placebem, nebylo potenciální riziko srdeční ischemie potvrzeno ani vyvráceno. Celkově jsou dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischemie neprůkazné.

⁴ Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u pacientek). Ve studii s monoterapií byla incidence u žen 9,3 % (2,7 pacientek na 100 pacient-roků) u rosiglitazonu oproti 5,1 % (1,5 pacientek na 100 pacient-roků) u metforminu nebo 3,5 % (1,3 pacientek na 100 pacient-roků) u glibenklamidu. V další dlouhodobé studii byla zvýšená incidence kostních zlomenin u subjektů ve skupině s kombinovanou léčbou s rosiglitazonem ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou [8,3 % vs 5,3 %, RR (risk ratio) 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Zdá se, že riziko zlomenin je při srovnání s kontrolní skupinou vyšší u žen [11,5 % vs 6,3 %, RR 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], než u mužů [5,3 % vs 4,3 %, RR 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. K určení, zda bude po delším období sledování zvýšené riziko zlomenin u mužů, jsou nutné další údaje. Většina zlomenin postihovala horní končetiny a distální části dolních končetin (viz bod 4.4).

Ve dvojité zaslepených klinických studiích s rosiglitazonem byla incidence trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejná jako u placebo (0,2%), ale nižší než u účinných srovnávaných látek (0,5% u metforminu i sulfonylurey). Incidence všech nežádoucích účinků vztahujících se k hepatobiliárnímu systému byla < 1,5 % ve všech léčebných skupinách a byla podobná jako u placebo.

Údaje získané po uvedení přípravku na trh

Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích byly po uvedení rosiglitazonu na trh zjištěny nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Frekvence nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	
rychlé a výrazné zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému (viz poruchy kůže a podkoží)	
anafylaktické reakce	Velmi vzácné
Oční poruchy	
makulární edém	Vzácné
Srdeční poruchy	
Městnavé srdeční selhání/plicní edém	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
jaterní dysfunkce, projevující se zejména zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ⁵	Vzácné
Poruchy kůže a podkoží (viz poruchy imunitního systému)	
angioedém	Velmi vzácné
kožní reakce (např. kopřivka, svědění, vyrážka)	Velmi vzácné

⁵Byly hlášeny vzácné případy zvýšených hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkce. Ve velmi vzácných případech byly tyto nežádoucí účinky fatální.

Metformin

Údaje z klinických studií a údaje získané po uvedení přípravku na trh.

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle systémově-orgánové klasifikace a podle frekvence. Uvedená frekvence nežádoucích účinků vychází ze Souhrnu údajů o přípravku pro metformin schváleného v EU.

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků metforminu vycházející z klinických studií a z postmarketingových údajů

Nežádoucí účinek	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	
gastrointestinální příznaky ⁶	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy	
laktátová acidóza	Velmi vzácné
deficit vitamínu B12 ⁷	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	
kovová pachuť v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	
poruchy funkce jater	Velmi vzácné
hepatitida	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkoží	
kopřivka	Velmi vzácné
erytém	Velmi vzácné
pruritus	Velmi vzácné

⁶Gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a nechutenství se objevují častěji na počátku léčby a ve většině případů spontánně ustupují.

⁷Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, což může vést velmi vzácně ke klinicky významnému deficitu vitamínu B12.

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se předávkování přípravkem AVANDAMET.

O předávkování rosiglitazonem u člověka jsou dostupné pouze omezené údaje. V klinickém hodnocení s dobrovolníky byl rosiglitazon podáván v jednorázových perorálních dávkách do 20 mg a v těchto dávkách byl dobře tolerován.

Výrazné předávkování metforminem (nebo přítomnost současného rizika vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

V případě předávkování je doporučeno zahájení náležité podpůrné léčby, vyžaduje-li to klinický stav pacienta. Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza, rosiglitazon se však silně váže na plazmatické bílkoviny a nedá se odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD03

AVANDAMET obsahuje dvě antidiabetické látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: rosiglitazon-maleinát patřící do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patřící do skupiny biguanidů.

Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektivní agonista nukleových receptorů PPAR γ (receptor gama aktivovaný peroxizomálním proliferátorem). Patří do skupiny antidiabetik s thiazolidindionovou strukturou. Snižuje glykémii snížením inzulínové rezistence v tukové tkáni, v kosterních svalech a v játrech.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazonu byla prokázána na mnoha zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon navíc působí protektivně na funkci β -buněk, což je doloženo zvětšením hmoty pankreatických ostrůvků a obsahu inzulínu, a předchází rozvoji zjevné hyperglykémie na zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon nestimuloval pankreatickou sekreci inzulínu ani nevyvolával hypoglykémii u potkanů a myší. Hlavní metabolit (para-hydroxysulfát), který má vysokou afinitu k rozpustnému lidskému PPAR γ , vykazoval relativně vysokou účinnost při vyšetření glukózové tolerance u obézních myší. Klinický význam těchto pozorování nebyl plně objasněn.

V klinických studiích nastupoval účinek rosiglitazonu na snižování glykémie postupně, s maximálním snížením hodnot plazmatické glukózy nalačno (FPG) přibližně za 8 týdnů od začátku terapie. Zlepšení glykemické kontroly je spojeno se snížením hodnot glukózy na lačno i po jídle.

Užívání rosiglitazonu bylo spojeno se zvýšením tělesné hmotnosti. Ve studiích mechanismu účinku bylo prokázáno, že ke zvýšení tělesné hmotnosti dochází zejména zvýšením podkožního tuku, což je doprovázeno snížením tuku viscerálního a intrahepatálního.

Ve shodě s mechanismem účinku snižoval rosiglitazon v kombinaci s metforminem inzulínovou rezistenci a zlepšoval funkci β -buněk pankreatu. Zlepšená kompenzace diabetu byla současně spojena s významným snížením volných mastných kyselin. V důsledku různých, ale vzájemně se doplňujících mechanismů účinku má kombinace rosiglitazonu s metforminem aditivní účinek na kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu.

Ve studiích trvajících maximálně 3 roky zajišťovalo podávání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně v dvojkombinované perorální léčbě s metforminem přetrvávající zlepšení kompenzace diabetu (FPG a HbA_{1c}). Výraznější snížení glykémie bylo pozorováno u obézních pacientů. Dlouhodobý přínos zlepšené kompenzace diabetu dosažené léčbou rosiglitazonem nelze doložit, protože příslušná klinická hodnocení dosud nebyla dokončena.

U 197 dětí (ve věku 10 – 17 let) s diabetem typu 2 byla provedena klinická studie s aktivní kontrolou (rosiglitazon v dávce do 8 mg denně nebo metformin v dávce do 2 mg denně) trvající 24 týdnů. Ke statisticky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} oproti stavu před léčbou došlo pouze ve skupině užívající metformin. Non-inferiorita rosiglitazonu vzhledem k metforminu nebyla prokázána. Při léčbě rosiglitazonem se u dětí ve srovnání s dospělými pacienty s diabetem typu 2 neobjevily žádné nové znepokojující skutečnosti týkající se bezpečnosti. U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) byla multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie s léčbou trvající 4-6 let (medián trvání léčby byl 4 roky). V této studii byla porovnávána léčba rosiglitazonem v dávkách od 4 do 8 mg/den s léčbou metforminem (500 mg až 2000 mg/den) a s léčbou glibenklamidem (2,5 až 15 mg/den) u 4351 dosud neléčených pacientů, u kterých byl v nedávné době (≤ 3 roky) diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Léčba rosiglitazonem významně snížila riziko selhání monoterapie (FPG $>10,0$ mmol/l), a to o 63 % ve srovnání s glibenklamidem (HR 0,37, IS 0,30-0,45) a o 32 % ve srovnání s metforminem (HR 0,68, IS 0,55-0,85) v průběhu studie (až do 72 měsíců léčby). Souhrnná incidence selhání léčby činila 10,3 % u pacientů léčených rosiglitazonem, 14,8 % u pacientů léčených metforminem a 23,3 % u pacientů léčených glibenklamidem. Celkem byla ukončena léčba z jiných důvodů než bylo selhání monoterapie u 43 % pacientů užívajících rosiglitazon, u 47 % pacientů užívajících glibenklamid a u 42 % pacientů užívajících metformin. Vliv těchto nálezů na progresi onemocnění nebo na mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace diabetu nebyl prokázán (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky zaznamenané

v této studii byly konzistentní se známým profilem nežádoucích účinků jednotlivých léčiv, včetně pokračujícího zvyšování tělesné hmotnosti při léčbě rosiglitazonem. Dále byla zaznamenána zvýšená incidence zlomenin u žen léčených rosiglitazonem (viz body 4.4 a 4.8).

Studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) byla rozsáhlá (4447 subjektů), otevřená, prospektivní, kontrolovaná studie (průměrná délka sledování 5,5 roku), ve které byli pacienti s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaní při monoterapii metforminem nebo sulfonyleureou randomizováni do skupin s přidáním rosiglitazonu nebo metforminu nebo sulfonyleurey. Průměrná délka trvání diabetu u těchto pacientů byla přibližně 7 let. Posuzovaným primárním koncovým ukazatelem byla hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (která zahrnovala i hospitalizace z důvodu srdečního selhání) nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. Průměrné dávky na konci randomizované léčby jsou shrnuty v následující tabulce:

Randomizovaná léčba†	Průměrná (SD) dávka na konci randomizované léčby
Rosiglitazon (SU nebo metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyleurea (základem metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (základem sulphonylurea)	1995,5 (682,6) mg

* Podobné relativní účinné dávky (tj. přibližně poloviční maximální dávka) u dalších derivátů sulfonyleurey (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, kteří podstoupili léčbu určenou randomizací v kombinaci se správnou výchozí léčbou a s hodnotitelnými údaji.

V počtu posuzovaných primárních koncových ukazatelů ve skupině s rosiglitazonem (321/2220) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (323/2227) nebyl pozorován žádný rozdíl (HR 0,99; CI 0,85-1,16), což splňuje předem definované kritérium non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Pro hlavní sekundární koncové ukazatele byly HR a CI následující: všechny případy úmrtí (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events, hlavní kardiovaskulární nežádoucí účinky souhrnně – smrt z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), smrt z kardiovaskulárních příčin (HR 0,84; CI 0,59-1,18), akutní infarkt myokardu (HR 1,14; CI 0,80-1,63) a cévní mozková příhoda (HR 0,72; CI 0,49-1,06). V substudii hodnotící účinek na snížení HbA1c vykazovala po 18 měsících dvojkombinovaná léčba s rosiglitazonem non-inferioritu ve srovnání s kombinovanou léčbou sulfonyleureou a metforminem. V konečné analýze po 5 letech bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c oproti výchozím hodnotám o 0,14 % u pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a metforminem v porovnání se zvýšením o 0,17 % u pacientů, kterým byla přidána sulfonyleurea k původní léčbě metforminem ($p < 0,0001$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a sulfonyleureou bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c o 0,24 % v porovnání se snížením HbA1c o 0,10 % u pacientů, kterým byl přidán metformin k původní léčbě sulfonyleureou ($p = 0,0083$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině s rosiglitazonem bylo pozorováno významné zvýšení srdečního selhání (fatálního i nefatálního) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) a zlomenin kostí (RR 1,57; CI 1,26-1,97) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (viz bod 4.4 a 4.8). Z následného sledování kardiovaskulárních komplikací odstoupilo celkem 564 pacientů, to odpovídá 12,3 % pacientům ze skupiny s rosiglitazonem a 13 % pacientům z kontrolní skupiny, což představuje ztrátu 7,2 % paciento-roků u sledování kardiovaskulárních komplikací a ztrátu 2,0 % paciento-roků u sledování všech případů mortality.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy na lačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tedy hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech působí mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifického typu membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace krevní glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientů a rok) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0023$, a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0034$
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů a rok, $p=0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientů a rok oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,021$)
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpce

Nebyl zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl mezi parametry absorpce rosiglitazonu a metforminu v tabletách přípravku AVANDAMET a parametry absorpce rosiglitazon-maleinátu a metformin-hydrochloridu v tabletách s obsahem pouze jedné léčivé látky.

Při podávání přípravku AVANDAMET zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC rosiglitazonu ani metforminu. Po jídle byla $C_{\max}$ nižší (o 22 % u rosiglitazonu a o 15 % u metforminu) a $t_{\max}$ byl prodloužen (přibližně o 1,5 hod. u rosiglitazonu a o 0,5 hod. u metforminu). Vliv jídla není považován za klinicky významný.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost rosiglitazonu po perorálním podání dávky 4 i 8 mg je přibližně 99 %. Maximální plazmatická koncentrace rosiglitazonu je dosažena přibližně 1 hodinu po podání. V terapeutickém rozmezí jsou plazmatické koncentrace přibližně úměrné dávce.

Podání rosiglitazonu s jídlem nijak nemění celkovou expozici (AUC), pouze v porovnání s dávkami užívanými nalačno bylo pozorováno mírné snížení $C_{\max}$ (přibližně o 20-28 %) a prodloužení $T_{\max}$ (cca 1,75 h). Tyto malé změny nejsou klinicky významné, proto není nutná úprava užívání rosiglitazonu ve vztahu k jídlu. Při zvýšení žaludečního pH není absorpce rosiglitazonu nijak změněna.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků je distribuční objem rosiglitazonu přibližně 14 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny je u rosiglitazonu vysoká (přibližně 99,8 %) a není ovlivněna koncentrací přípravku ani věkem pacienta. Hlavní metabolit rosiglitazonu (para-hydroxysulfát) se ve velké míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99,99 %).

Metabolismus

Rosiglitazon je extenzivně metabolizován, v nezměněné formě se vůbec nevylučuje. Hlavní cestou metabolismu je N-demethylace a hydroxylace, následovaná konjugací se sulfáty a kyselinou glukuronovou. Podíl hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), na celkové antidiabetické aktivitě rosiglitazonu nebyl u člověka plně objasněn a nelze vyloučit, že metabolit se na účinku podílí. Přesto není nutné se obávat o bezpečnost cílové nebo speciální skupiny pacientů, protože u nemocných s jaterním onemocněním je rosiglitazon kontraindikován a do fáze III klinického hodnocení bylo zahrnuto dostatečné množství starších pacientů a pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením.

Studie *in vitro* ukazují, že rosiglitazon je metabolizován především pomocí CYP2C8, s menší spoluúčastí CYP2C9.

Protože nebyla pozorována žádná významná *in vitro* inhibice CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A nebo 4A způsobená rosiglitazonem, je i nízká pravděpodobnost interakce na úrovni metabolismu sloučenin odbourávaných těmito P450 enzymy. Rosiglitazon způsobuje *in vitro* mírnou inhibici CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízkou inhibici CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (viz oddíl 4.5). Interakční studie s warfarinem *in vivo* ukazují, že mezi rosiglitazonem a CYP2C9 substráty nedochází k *in vivo* interakci.

Eliminace

Celková plazmatická clearance rosiglitazonu je přibližně 3 l/h a terminální eliminační poločas rosiglitazonu je přibližně 3 až 4 hodiny. Při užívání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně není zaznamenána žádná nečekaná kumulace rosiglitazonu. Rosiglitazon se vylučuje převážně močí. Touto cestou se vyloučí přibližně dvě třetiny podané dávky, zatímco stolicí se vyloučí asi 25 % dávky. Léčivá látka v nezměněné formě se močí ani stolicí nevylučuje. Terminální poločas radioaktivity byl přibližně 130 hodin, což ukazuje, že eliminace metabolitů je velmi pomalá. Vyšší kumulace metabolitů v plazmě je očekávána po opakovaných dávkách, zvláště pak kumulace hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), u kterého se předpokládá kumulace až osminásobná.

Zvláštnosti s ohledem na populaci

Pohlaví: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádné významnější rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu u mužů a žen.

Starší pacienti: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádný významnější vliv věku pacienta na farmakokinetiku rosiglitazonu.

Děti a dospívající: Populační farmakokinetická analýza zahrnující 96 pacientů ve věku od 10 do 18 let o tělesné hmotnosti 35 až 178 kg naznačuje podobnou průměrnou hodnotu Cl/F u dětí a dospělých. Individuální hodnoty Cl/F v pediatrické populaci byly ve stejném rozmezí jako individuální údaje u dospělých. Zdá se, že hodnota Cl/F je nezávislá na věku, ale zvyšuje se v dětské populaci v závislosti na tělesné hmotnosti.

Poškození funkce jater: U pacientů s jaterní cirhózou se středně těžkým poškozením jater (Child-Pughova klasifikace typu B), byly hodnoty C_{max} a AUC nevázaného rosiglitazonu dvakrát až třikrát vyšší než u osob bez tohoto onemocnění. Interindividuální variabilita byla vysoká, hodnota AUC nevázaného rosiglitazonu vykazovala až sedminásobný rozdíl mezi pacienty.

Renální insuficience: U pacientů s renálním poškozením nebo u pacientů ve stádiu selhání ledvin léčeném dlouhodobou dialýzou nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu.

Metformin

Absorpce

Po podání perorální dávky metforminu je $t_{\max}$ dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu ($C_{\max}$) 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Průměrný V_d se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

Metabolismus

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poškozené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinovaným přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným rosiglitazonem nebo samotným metforminem.

Rosiglitazon

Nežádoucí účinky s možným klinickým významem pozorované ve studiích na zvířatech byly následující: zvětšení plazmatického objemu doprovázené snížením parametrů červeného krevního obrazu a zvýšením hmotnosti srdce. Bylo též pozorováno zvýšení hmotnosti jater, zvýšení hodnot plazmatické ALT (pouze u psů) a zmožnění tukové tkáně. Podobné účinky byly pozorovány i u ostatních thiazolidindionů.

Ve studiích reprodukční toxicity bylo podávání rosiglitazonu potkanům během střední a pozdní fáze gestace spojeno s úmrtím plodu a retardací vývoje plodu. Rosiglitazon dále inhiboval ovariální syntézu estradiolu a progesteronu a snižoval plazmatickou hladinu těchto hormonů s ovlivněním estrálního/menstruačního cyklu a fertility (viz bod 4.4).

Na zvířecích modelech familiární adenomatózní polypózy (FAP) zvyšoval rosiglitazon v dávkách dvěstěnásobně převyšujících farmakologicky účinné dávky četnost nádorů v tlustém střevě. Význam těchto pozorování není známý. Nicméně rosiglitazon podporoval diferenciaci a zvrát mutagenních změn v buňkách lidského karcinomu tlustého střeva *in vitro*. Rosiglitazon neprojevil genotoxicitu v řadě genotoxických zkoušek *in vitro* a *in vivo*. V celoživotních studiích podávání rosiglitazonu dvěma druhům hlodavců nebyl prokázán žádný výskyt nádorů tlustého střeva.

Metformin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokrystalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidon (E1201)
Magnesium-stearát.

Potah tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný blistr (PVC/PVdC/aluminium). Velikost balení: 14, 28, 56 a 112 (2x56), 168 (3x56) a 180 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/007-009
EU/1/03/258/013
EU/1/03/258/017
EU/1/03/258/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.října 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 20.října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 4 mg rosiglitazonum (ve formě rosiglitazoni maleas) a 1000 mg metformini-hydrochloridum (což odpovídá 780 mg volné baze metforminum).

Pomocné látky

Tablety obsahují laktosu (přibližně 23 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Růžové potahované tablety označené na jedné straně „gsk“ a na druhé straně „4/1000“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVANDAMET je indikován k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou:

- u kterých není možno dosáhnout dostatečné kompenzace diabetu užíváním maximální tolerované dávky samotného metforminu.
- v trojkombinované léčbě se sulfonylureou u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu při užívání dvojkombinované perorální léčby s maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonylurey (viz bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro odlišná dávkovací schémata je AVANDAMET dostupný ve vhodných silách.

Obvyklá počáteční dávka přípravku AVANDAMET je 4 mg rosiglitazonu/den a 2000 mg metformin-hydrochloridu/den.

Pokud je třeba dosáhnout lepší kompenzace diabetu, může být po 8 týdnech dávka rosiglitazonu zvýšena na 8 mg/den. Maximální doporučená denní dávka přípravku AVANDAMET je 8 mg rosiglitazonu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem AVANDAMET, může být zvážena titrace rosiglitazonem, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Celková denní dávka přípravku AVANDAMET se užívá rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem AVANDAMET.

Užívání přípravku AVANDAMET s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

Trojkombovaná perorální léčba (rosiglitazon, metformin a sulfonylurea) (viz bod 4.4)

- Pacienti užívající metformin a sulfonyleureu: v případech, kdy je to vhodné, může být zahájeno podávání přípravku AVANDAMET v dávce 4 mg rosiglitazonu /den a v dávce metforminu nahrazující dávku, která již byla podávána. Ke zvyšování dávky rosiglitazonu na 8 mg/den by se mělo přistupovat s opatrností po příslušném klinickém vyšetření, které vyhodnotí riziko rozvoje nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin (viz body 4.4 a 4.8).
- Pacienti se zavedenou trojkombinovanou perorální léčbou: v případech, kdy je to vhodné, může AVANDAMET nahradit již užívané dávky rosiglitazonu a metforminu.

Pokud je to vhodné, může být pro zjednodušení léčby AVANDAMET použit k nahrazení současné léčby rosiglitazonem a metforminem v již zavedené dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mají sklon ke snížení renální funkce, měla by být funkce ledvin u starších pacientů užívajících AVANDAMET pravidelně monitorována (viz bod 4.3 a 4.4).

Pacienti s poškozením funkce ledvin

AVANDAMET nesmějí užívat pacienti s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu > 135 µmol/l u mužů a > 110 µmol/l u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min (viz bod 4.3 a 4.4).

Děti a mladiství

Podávání přípravku AVANDAMET dětem a mladistvým mladším 18 let se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti u této věkové skupiny (viz bod 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Užívání přípravku AVANDAMET je kontraindikováno u pacientů:

- s přecitlivělostí na rosiglitazon, metformin-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku
- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) stadium I až IV)
- s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris, NSTEMI a STEMI) (viz bod 4.4)
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii, jako např.:
 - srdeční nebo respirační selhání
 - infarkt myokardu v nedávné době
 - šok
- s jaterním poškozením
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou nebo u pacientů v diabetickém prekómatu
- s renálním selháním nebo renální dysfunkcí, při hladinách sérového kreatininu > 135 µmol/l u mužů a > 110 µmol/l u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min (viz bod 4.4)
- v akutním stavu, který by mohl vést k poškození funkce ledvin, jako např.:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok
 - při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- podání přípravku je dále kontraindikováno u kojících patientek

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se může objevit v důsledku nahromadění metforminu. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů užívajících

metformin se objevily zejména u diabetiků s významným renálním selháním. Incidence laktátové acidózy může a měla by být snížena posouzením dalších rizikových faktorů jako jsou špatně kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience a jakékoli stavy spojené s hypoxií.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha a hypotermií s následným kómatem. Mezi diagnostické laboratorní nálezy patří snížené pH krve, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l, zvýšení aniontové mezery a zvýšení poměru laktát/pyruvát. Pokud se objeví podezření na vznik metabolické acidózy, musí být léčba přípravkem přerušena a pacient musí být okamžitě hospitalizován (viz bod 4.9).

Renální funkce

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami, měly by se koncentrace sérového kreatininu stanovovat pravidelně:

- nejméně jedenkrát za rok u pacientů s normální funkcí ledvin
- nejméně dvakrát až čtyřikrát za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu při horní hranici normy a u starších pacientů

U starších pacientů bývá snížená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky nebo při zahájení léčby NSAID.

Retence tekutin a srdeční selhání

Thiazolidindiony mohou způsobovat retenci tekutin, která může vést k exacerbací nebo urychlení známek a příznaků městnavého srdečního selhání.

Rosiglitazon může způsobit na dávce závislou retenci tekutin. Možné přispění retence tekutin k nárůstu tělesné hmotnosti je třeba posoudit individuálně, protože velmi vzácně byly hlášeny případy rychlého a výrazného zvýšení tělesné hmotnosti v důsledku retence tekutin. Všechny pacienty, zejména pak pacienty současně užívající inzulin, ale též sulfonyleureu, pacienty se zvýšeným rizikem srdečního selhání a pacienty se sníženou srdeční rezervou, je třeba pečlivě sledovat s ohledem na možné symptomy nežádoucích účinků vztahujících se k retenci tekutin, včetně zvýšení tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Při jakémkoli zhoršení kardiovaskulárního stavu musí být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena.

Podávání přípravku AVANDAMET v kombinaci se sulfonyleureou nebo inzulinem může být spojeno se zvýšeným rizikem retence tekutin a srdečního selhání (viz bod 4.8). Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem AVANDAMET v kombinaci se sulfonyleureou by měla být zvažována alternativní léčba. Při podávání přípravku AVANDAMET s inzulinem, ale též se sulfonyleureou, je doporučeno zvýšené monitorování pacienta.

Srdeční selhání bylo také pozorováno častěji u pacientů s anamnézou srdečního selhání; otok a srdeční selhání byly také častěji hlášeny u starších pacientů a u pacientů s mírným až středně těžkým selháním ledvin. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů starších než 75 let vzhledem k omezeným zkušenostem u této věkové skupiny.

Nesteroidní protizánětlivé látky, inzulin i rosiglitazon mohou vyvolat retenci tekutin. Jejich současné užívání proto může vést ke zvýšenému riziku vzniku edémů.

Kombinace s inzulinem

V klinických studiích byla při užívání rosiglitazonu v kombinaci s inzulinem pozorována zvýšená incidence srdečního selhání. Léčba inzulinem i rosiglitazonem je spojena s retencí tekutin, současné podávání může vést ke zvýšenému riziku otoku a zvýšenému riziku ischemické choroby srdeční. Inzulin by měl být přidáván k zavedené léčbě rosiglitazonem pouze ve výjimečných případech a pod pečlivým dohledem.

Ischémie myokardu

Retrospektivní analýza údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií naznačila, že by léčba

rosiglitazonem mohla být spojena se zvýšeným rizikem ischemických srdečních příhod. Celkově jsou však dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischemie neprůkazné (viz bod 4.8). Existují pouze omezené údaje z klinických studií týkající se pacientů s ischemickou chorobou srdeční a/nebo s periferní arteriální chorobou. Z důvodu opatrnosti se tedy u těchto pacientů, a to zejména u pacientů s myokardiálními ischemickými příznaky, užívání rosiglitazonu nedoporučuje.

Akutní koronární syndrom (ACS)

Pacienti s ACS nebyli v kontrolovaných klinických studiích s rosiglitazonem hodnoceni. S ohledem na možný rozvoj srdečního selhání u těchto pacientů se zahájení léčby rosiglitazonem u pacientů s akutním koronárním syndromem nedoporučuje a v akutní fázi by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Sledování jaterních funkcí

V rámci postmarketingového sledování se ojediněle vyskytly informace o poruchách funkce jater (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšenými jaterními enzymy ($ALT > 2,5$ krát vyšší než horní hranice normy) je zkušenost s rosiglitazonem omezená. Z tohoto důvodu by jaterní testy měly být provedeny u všech pacientů před začátkem léčby přípravkem AVANDAMET a dále v pravidelných intervalech na základě klinického úsudku. Léčba přípravkem AVANDAMET by neměla být zahájena u pacientů s aktuálně zvýšenou hladinou jaterních enzymů ($ALT > 2,5$ krát vyšší než je horní hranice normy) nebo u pacientů s jakýmkoliv jiným nálezem svědčícím pro jaterní onemocnění.

Jestliže je při léčbě přípravkem AVANDAMET hladina ALT vyšší než je trojnásobek horní hranice normy, musí být jaterní testy co nejdříve znovu vyšetřeny. Pokud hodnoty ALT přetrvávají nad trojnásobkem horní hranice normy, léčba musí být přerušena. Jaterní testy musí být vyšetřeny u každého pacienta, u něhož se vyskytnou příznaky svědčící pro jaterní onemocnění, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč. Dokud nejsou k dispozici výsledky laboratorního vyšetření, mělo by být rozhodnutí, zda pokračovat v terapii přípravkem AVANDAMET, vedeno klinickým úsudkem.

V případě výskytu žloutenky musí být léčba přerušena.

Oční poruchy

V rámci postmarketinkového sledování byly u thiazolidindionů včetně rosiglitazonu hlášeny nové případy nebo zhoršení diabetického makulárního edému doprovázené snížením zrakové ostrosti. U mnohých z těchto pacientů byl zároveň hlášen periferní edém. Přestože není jasné, zda existuje přímý vztah mezi užíváním rosiglitazonu a vznikem makulárního edému, měli by lékaři předepisující přípravek vzít v úvahu možnost vzniku makulárního edému, pokud si pacienti stěžují na poruchu zrakové ostrosti. V takovém případě by mělo být zváženo oftalmologické vyšetření.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Při klinickém hodnocení rosiglitazonu bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení tělesné hmotnosti, které bylo vyšší při užívání v kombinaci s inzulinem. S ohledem na skutečnost, že zvýšení tělesné hmotnosti může být známkou retence tekutin, která může být spojena se srdečním selháním, by měla být tělesná hmotnost pečlivě kontrolována.

Anémie

Léčba rosiglitazonem je spojena se snížením hladiny hemoglobinu závislým na dávce. U pacientů s nízkou hladinou hemoglobinu již před začátkem terapie je při léčbě přípravkem AVANDAMET zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémie

U pacientů užívajících AVANDAMET v kombinované léčbě se sulfonylureou nebo s inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykémie závislé na dávce. Může být nezbytné zvýšené monitorování pacienta a snížení dávky současně podávaného léčiva.

Operace

Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje metformin-hydrochlorid, měla by být léčba přerušena 48 hodin před plánovanou operací v celkové anestezii a neměla by být zahájena dříve než 48 hodin po operaci.

Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek při rentgenovém vyšetření může vést k renálnímu selhání. Vzhledem k tomu, že AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, mělo by být podávání přípravku přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě (viz bod 4.5).

Poruchy kostí

Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u žen) (viz bod 4.8). Většina zlomenin se nacházela na horních končetinách a v distálních částech dolních končetin. Tato zvýšená incidence byla u žen pozorována po prvním roce léčby a přetrvávala během dlouhodobé léčby. U pacientů léčených rosiglitazonem, a to zejména u žen, by mělo být zváženo riziko zlomenin.

Další upozornění

V klinických studiích užívaly rosiglitazon i premenopauzální ženy. Přestože v preklinickém hodnocení byla pozorována určitá hormonální nerovnováha (viz bod 5.3), nebyly zaznamenány žádné signifikantní nežádoucí účinky ve vztahu k menstruaci. U žen, které mají vlivem inzulinové rezistence anovulační cykly, může vést léčba rosiglitazonem v důsledku zvýšené citlivosti na inzulin k vyvolání ovulace. Tyto pacientky by měly být upozorněny na možnost otěhotnění (viz bod 4.6).

AVANDAMET by měl být používán s opatrností při současném podávání CYP2C8 inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku rosiglitazonu (viz bod 4.5.). Dále by měl být AVANDAMET užíván s opatrností při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) vzhledem k účinku na farmakokinetiku metforminu (viz bod 4.5). Kompenzace diabetu by měla být důkladně monitorována. Měly by být zváženy úpravy dávek přípravku AVANDAMET v doporučeném dávkovém rozmezí nebo změny v diabetické léčbě.

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s rovnoměrným rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou musí nadále dodržovat nízkoeenergetickou dietu.

Pravidelně musí být prováděny obvyklé laboratorní testy k monitoraci diabetu.

Tablety přípravku AVANDAMET obsahují laktózu a neměli by je proto užívat pacienti s vzácnými vrozenými onemocněními jako jsou intolerance galaktózy, deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné formální interakční studie s přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny, současné užívání léčivých látek pacienty v klinických studiích a při širokém klinickém použití však nevedlo k neočekávaným interakcím. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (rosiglitazon a metformin).

Vzhledem k tomu, že přípravek AVANDAMET obsahuje léčivou látku metformin, je při akutní otravě alkoholem (zejména při hladovění, malnutrici nebo jaterní insuficienci) zvýšené riziko vzniku laktátové acidózy (viz bod 4.4). Je třeba se vyhybat požívání alkoholu a užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Mezi kationaktivními léčivými přípravky vylučovanými renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) a metforminem může docházet k interakci způsobené kompeticí o společný tubulární transportní systém. Ve studii prováděné se sedmi zdravými dobrovolníky bylo prokázáno, že cimetidin podávaný

v dávce 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohoto důvodu by při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí měla být zvážena pečlivá monitorace kompenzace diabetu, úprava dávek v doporučeném dávkovém rozmezí a změna v diabetické léčbě (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* ukazují, že je rosiglitazon metabolizován převážně pomocí CYP2C8 a pouze minoritní metabolickou cestou pomocí CYP2C9.

Současné podávání rosiglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8) vedlo ke dvojnásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Vzhledem k potenciálnímu zvýšení rizika nežádoucích účinků závislých na dávce může být nutné snížení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Současné podávání rosiglitazonu s rifampicinem (induktor CYP2C8) vedlo k 66% snížení plazmatických koncentrací rosiglitazonu. Nelze vyloučit, že další induktory (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) mohou také ovlivnit expozici rosiglitazonu. Může být nezbytné zvýšení dávky rosiglitazonu. Doporučuje se pečlivé monitorování kompenzace diabetu (viz bod 4.4).

Klinicky významné interakce se substráty nebo inhibitory CYP2C9 se nepředpokládají.

Současné podání rosiglitazonu s perorálními antidiabetiky glibenklamidem a akarbózou nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Při současném užívání rosiglitazonu s digoxinem, se substrátem CYP2C9 warfarinem ani se substráty CYP3A4 nifedipinem, ethinylestradiolem a norethindronem nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Intravaskulární podávání jodovaných kontrastních látek může vést k renálnímu selhání s následným nahromaděním metforminu a rizikem laktátové acidózy. Podávání metforminu by mělo být přerušeno před nebo při vyšetření a nemělo by být zahájeno dříve než za 48 hodin po vyšetření. Léčba by měla být znovu zahájena pouze za předpokladu, že byly renální funkce znovu posouzeny a že byly v normě.

Kombinace vyžadující opatrnost

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být prováděny časté kontroly krevní glukózy, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

ACE-inhibitory mohou snižovat hladiny krevní glukózy. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro přípravek AVANDAMET nejsou dostupné žádné preklinické ani klinické údaje týkající se expozice v době těhotenství nebo laktace.

Rosiglitazon prochází lidskou placentou a je detekovatelný ve tkáních plodu. Adekvátní údaje o podávání rosiglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

AVANDAMET by proto neměl být užíván během těhotenství. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo pokud otěhotní, měla by být léčba přípravkem AVANDAMET přerušena, jestliže předpokládaný přínos léčby pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Obě látky, rosiglitazon i metformin, byly prokázány v mléce pokusných zvířat. Není známo, zda kojení vede k expozici dítěte léčivému přípravku. Kojící pacientky by proto neměly AVANDAMET užívat (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

AVANDAMET nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané u jednotlivých léčivých látek přípravku AVANDAMET. Nežádoucí účinky hlášené po podání fixní kombinace jsou uváděny pouze tehdy, pokud nebyly zaznamenané u jednotlivých složek přípravku AVANDAMET nebo pokud byly hlášeny s vyšší frekvencí než byla frekvence zaznamenaná u jednotlivých složek.

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle orgánové-systémové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby. Frekvence nežádoucích účinků určená na základě zkušeností z klinických studií nemusí odrážet frekvenci nežádoucích účinků, které se mohou objevit v běžné klinické praxi. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$, včetně ojedinělých případů).

AVANDAMET

Údaje z dvojitého zaslepeného studie potvrzují, že bezpečnostní profil při současném užívání rosiglitazonu s metforminem je podobný kombinovanému profilu nežádoucích účinků obou léčivých přípravků. Údaje týkající se přípravku AVANDAMET jsou též v souladu s tímto kombinovaným profilem nežádoucích účinků.

Údaje z klinické studie (přidání inzulínu k zavedené léčbě přípravkem AVANDAMET)

Ve studii (n=322), ve které byl inzulín podáván pacientům se zavedenou léčbou přípravkem AVANDAMET, nebyly zaznamenané žádné nové nežádoucí účinky, které by již nebyly dříve hlášeny po podání buď přípravku AVANDAMET nebo rosiglitazonu v kombinované léčbě.

Riziko retence tekutin i hypoglykémie je však vyšší při užívání přípravku AVANDAMET v kombinaci s inzulínem.

Rosiglitazon

Údaje z klinických studií

Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech léčebných schématech seřazené dle systémově orgánové klasifikace a absolutní četnosti jsou uvedeny níže. U nežádoucích účinků závislých na velikosti dávky odpovídá uvedená frekvence vyšší dávce rosiglitazonu. V uváděných skupinách četností výskytu nejsou brány v úvahu další faktory jako různá délka studií, preexistující onemocnění a zdravotní stav pacienta před začátkem léčby.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné z přehledu klinických studií, které zahrnovaly více než 5 000 pacientů léčených rosiglitazonem. V každé orgánově-systémové třídě jsou nežádoucí účinky uváděné v tabulce seřazené s klesající frekvencí na základě údajů zjištěných v léčebném režimu za použití rosiglitazonu v monoterapii. V každé skupině četností výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků zjištěná v klinických studiích s rosiglitazonem

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků rozdělená dle léčebného schématu		
	Monoterapie rosiglitazonem	Rosiglitazon s metforminem	Rosiglitazon s metforminem a sulfonylureou
Poruchy krve a lymfatického systému			
anémie	Časté	Časté	Časté
granulocytopenie			Časté
Poruchy metabolismu a výživy			
hypercholesterolémie ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriacylglycerolémie	Časté		
hyperlipidémie	Časté	Časté	Časté
zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť k jídlu	Časté		
hypoglykémie		Časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému			
závratě*		Časté	
bolest hlavy*			Časté
Srdeční poruchy			
srdeční selhání ²		Časté	Časté
srdeční ischemie ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy			
zácpa	Časté	Časté	Časté
Poruchy pohybového systému a pohybové tkáně			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgie*			Časté
Celkové a jinde nezařazené poruchy			
otoky	Časté	Časté	Velmi časté

*Skupina četnosti incidence těchto nežádoucích účinků zaznamenaná v klinických studiích v placebové skupině odpovídá četnosti definované jako „časté“.

¹ Hypercholesterolémie byla zaznamenána až u 5,3 % pacientů léčených rosiglitazonem (v monoterapii, dvojkombinované nebo trojkombinované perorální léčbě). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu byly spojeny se zvýšením hodnot LDL a HDL cholesterolu, zatímco poměr celkový cholesterol/HDL cholesterol se v průběhu dlouhodobých klinických studií neměnil nebo se zlepšoval. Zvýšení cholesterolu bylo většinou mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovalo přerušování léčby.

² Zvýšená incidence srdečního selhání byla zaznamenána v případech, kdy byl rosiglitazon přidáván k léčebným režimům se sulfonylureou (při dvojkombinované nebo trojkombinované léčbě) a zdálo se být vyšší při užívání rosiglitazonu v dávce 8 mg než při užívání rosiglitazonu v dávce 4 mg (celková denní dávka). Incidence srdečního selhání při trojkombinované perorální léčbě byla v hlavní dvojité

zaslepené studii 1,4 % ve srovnání s incidencí 0,4 % při užívání metforminu se sulfonylureou při dvojkombinované léčbě. Incidence srdečního selhání byla při kombinaci s inzulinem (rosiglitazon přidáván k zavedené léčbě inzulinem) 2,4 % ve srovnání s incidencí 1,1 % při užívání samotného inzulinu.

V roční placebem kontrolované studii, které se účastnili pacienti s městnavým srdečním selháním NYHA klasifikace I – II, došlo ke zhoršení nebo možnému zhoršení srdečního selhání u 6,4 % pacientů léčených rosiglitazonem ve srovnání s 3,5 % pacientů užívajícími placebo.

³ V retrospektivní analýze údajů získaných ze 42 krátkodobých klinických studií byla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii vyšší u režimů obsahujících rosiglitazon (2,00 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebo (1,53 %) [poměr rizik (HR, hazard ratio) 1,30 (95% interval spolehlivosti (CI, confidence interval) 1,004 – 1,69)]. Toto riziko bylo zvýšeno, pokud byl rosiglitazon přidáván k již zavedené léčbě inzulinem a u pacientů užívajících nitráty k léčbě diagnostikované ischemické choroby srdeční. V aktualizaci k této retrospektivní analýze, která zahrnovala 10 dalších studií, které splňovaly vstupní kritéria, ale které nebyly ještě v době původní analýzy dostupné, nebyla celková incidence nežádoucích účinků charakteristických pro srdeční ischemii statisticky odlišná u režimů obsahujících rosiglitazon (2,21 %) ve srovnání s komparátory s obsahem léčivé látky nebo placebem (2,08 %) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. V prospektivní studii kardiovaskulárních komplikací (průměrná délka sledování 5,5 roku) byly primární koncové ukazatele (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin) podobné mezi rosiglitazonem a komparátory s obsahem léčivé látky [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. Ve dvou dalších dlouhodobých prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (9620 pacientů, délka studie > 3 roky v každé studii), ve kterých byl srovnáván rosiglitazon s některým dalším schváleným perorálním antidiabetikem nebo s placebem, nebylo potenciální riziko srdeční ischemie potvrzeno ani vyvráceno. Celkově jsou dostupné údaje týkající se rizika srdeční ischemie neprůkazné.

⁴ Dlouhodobé studie ukázaly zvýšenou incidenci kostních zlomenin u pacientů užívajících rosiglitazon (a to zejména u pacientek). Ve studii s monoterapií byla incidence u žen 9,3 % (2,7 pacientek na 100 pacient-roků) u rosiglitazonu oproti 5,1 % (1,5 pacientek na 100 pacient-roků) u metforminu nebo 3,5 % (1,3 pacientek na 100 pacient-roků) u glibenzklamidu. V další dlouhodobé studii byla zvýšená incidence kostních zlomenin u subjektů ve skupině s kombinovanou léčbou s rosiglitazonem ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou [8,3 % vs 5,3 %, RR (risk ratio) 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Zdá se, že riziko zlomenin je při srovnání s kontrolní skupinou vyšší u žen [11,5 % vs 6,3 %, RR 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], než u mužů [5,3 % vs 4,3 %, RR 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. K určení, zda bude po delším období sledování zvýšené riziko zlomenin u mužů, jsou nutné další údaje. Většina zlomenin postihovala horní končetiny a distální části dolních končetin (viz bod 4.4).

Ve dvojitě zaslepených klinických studiích s rosiglitazonem byla incidence trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejná jako u placebo (0,2%), ale nižší než u účinných srovnávaných látek (0,5% u metforminu i sulfonylurey). Incidence všech nežádoucích účinků vztahujících se k hepatobiliárnímu systému byla <1,5 % ve všech léčebných skupinách a byla podobná jako u placebo.

Údaje získané po uvedení přípravku na trh

Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích byly po uvedení rosiglitazonu na trh zjištěny nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Frekvence nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	
rychlé a výrazné zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému (viz poruchy kůže a podkoží)	
anafylaktické reakce	Velmi vzácné
Oční poruchy	
makulární edém	Vzácné
Srdeční poruchy	
Městnavé srdeční selhání/plicní edém	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
jaterní dysfunkce ⁵ , projevující se zejména zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ⁵	Vzácné
Poruchy kůže a podkoží (viz poruchy imunitního systému)	
angioedém	Velmi vzácné
kožní reakce (např. kopřivka, svědění, vyrážka)	Velmi vzácné

⁵Byly hlášeny vzácné případy zvýšených hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkce. Ve velmi vzácných případech byly tyto nežádoucí účinky fatální.

Metformin

Údaje z klinických studií a údaje získané po uvedení přípravku na trh.

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle systémově-orgánové klasifikace a podle frekvence. Uvedená frekvence nežádoucích účinků vychází ze Souhrnu údajů o přípravku pro metformin schváleného v EU.

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků metforminu vycházející z klinických studií a z postmarketingových údajů

Nežádoucí účinek	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	
gastrointestinální příznaky ⁶	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy	
laktátová acidóza	Velmi vzácné
deficit vitamínu B12 ⁷	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	
kovová pachuť v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	
poruchy funkce jater	Velmi vzácné
hepatitida	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkoží	
kopřivka	Velmi vzácné
erytém	Velmi vzácné
pruritus	Velmi vzácné

⁶Gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a nechutenství se objevují častěji na počátku léčby a ve většině případů spontánně ustupují.

⁷Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, což může vést velmi vzácně ke klinicky významnému deficitu vitamínu B12.

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se předávkování přípravkem AVANDAMET.

O předávkování rosiglitazonem u člověka jsou dostupné pouze omezené údaje. V klinickém hodnocení s dobrovolníky byl rosiglitazon podáván v jednorázových perorálních dávkách do 20 mg a v těchto dávkách byl dobře tolerován.

Výrazné předávkování metforminem (nebo přítomnost současného rizika vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

V případě předávkování je doporučeno zahájení náležité podpůrné léčby, vyžaduje-li to klinický stav pacienta. Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza, rosiglitazon se však silně váže na plazmatické bílkoviny a nedá se odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD03

AVANDAMET obsahuje dvě antidiabetické látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: rosiglitazon-maleinát patřící do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patřící do skupiny biguanidů.

Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektivní agonista nukleových receptorů PPAR γ (receptor gama aktivovaný peroxizomálním proliferátorem). Patří do skupiny antidiabetik s thiazolidindionovou strukturou. Snižuje glykémii snížením inzulínové rezistence v tukové tkáni, v kosterních svalech a v játrech.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazonu byla prokázána na mnoha zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon navíc působí protektivně na funkci β -buněk, což je doloženo zvětšením hmoty pankreatických ostrůvků a obsahu inzulínu, a předchází rozvoji zjevné hyperglykémie na zvířecích modelech diabetu 2. typu. Rosiglitazon nestimuloval pankreatickou sekreci inzulínu ani nevyvolával hypoglykémii u potkanů a myší. Hlavní metabolit (para-hydroxysulfát), který má vysokou afinitu k rozpustnému lidskému PPAR γ , vykazoval relativně vysokou účinnost při vyšetření glukózové tolerance u obézních myší. Klinický význam těchto pozorování nebyl plně objasněn.

V klinických studiích nastupoval účinek rosiglitazonu na snižování glykémie postupně, s maximálním snížením hodnot plazmatické glukózy nalačno (FPG) přibližně za 8 týdnů od začátku terapie. Zlepšení glykemické kontroly je spojeno se snížením hodnot glukózy na lačno i po jídle.

Užívání rosiglitazonu bylo spojeno se zvýšením tělesné hmotnosti. Ve studiích mechanismu účinku bylo prokázáno, že ke zvýšení tělesné hmotnosti dochází zejména zvýšením podkožního tuku, což je doprovázeno snížením tuku viscerálního a intrahepatálního.

Ve shodě s mechanismem účinku snižoval rosiglitazon v kombinaci s metforminem inzulínovou rezistenci a zlepšoval funkci β -buněk pankreatu. Zlepšená kompenzace diabetu byla současně spojena s významným snížením volných mastných kyselin. V důsledku různých, ale vzájemně se doplňujících mechanismů účinku má kombinace rosiglitazonu s metforminem aditivní účinek na kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu.

Ve studiích trvajících maximálně 3 roky zajišťovalo podávání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně v dvojkombinované perorální léčbě s metforminem přetrvávající zlepšení kompenzace diabetu (FPG a HbA_{1c}). Výraznější snížení glykémie bylo pozorováno u obézních pacientů. Dlouhodobý přínos zlepšené kompenzace diabetu dosažené léčbou rosiglitazonem nelze doložit, protože příslušná klinická hodnocení dosud nebyla dokončena.

U 197 dětí (ve věku 10 – 17 let) s diabetem typu 2 byla provedena klinická studie s aktivní kontrolou (rosiglitazon v dávce do 8 mg denně nebo metformin v dávce do 2 mg denně) trvající 24 týdnů. Ke statisticky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} oproti stavu před léčbou došlo pouze ve skupině užívající metformin. Non-inferiorita rosiglitazonu vzhledem k metforminu nebyla prokázána. Při léčbě rosiglitazonem se u dětí ve srovnání s dospělými pacienty s diabetem typu 2 neobjevily žádné nové znepokojující skutečnosti týkající se bezpečnosti. U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) byla multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie s léčbou trvající 4-6 let (medián trvání léčby byl 4 roky). V této studii byla porovnávána léčba rosiglitazonem v dávkách od 4 do 8 mg/den s léčbou metforminem (500 mg až 2000 mg/den) a s léčbou glibenklamidem (2,5 až 15 mg/den) u 4351 dosud neléčených pacientů, u kterých byl v nedávné době (≤ 3 roky) diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Léčba rosiglitazonem významně snížila riziko selhání monoterapie (FPG $>10,0$ mmol/l), a to o 63 % ve srovnání s glibenklamidem (HR 0,37, IS 0,30-0,45) a o 32 % ve srovnání s metforminem (HR 0,68, IS 0,55-0,85) v průběhu studie (až do 72 měsíců léčby). Souhrnná incidence selhání léčby činila 10,3 % u pacientů léčených rosiglitazonem, 14,8 % u pacientů léčených metforminem a 23,3 % u pacientů léčených glibenklamidem. Celkem byla ukončena léčba z jiných důvodů než bylo selhání monoterapie u 43 % pacientů užívajících rosiglitazon, u 47 % pacientů užívajících glibenklamid a u 42 % pacientů užívajících metformin. Vliv těchto nálezů na progresi onemocnění nebo na mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace diabetu nebyl prokázán (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky zaznamenané

v této studii byly konzistentní se známým profilem nežádoucích účinků jednotlivých léčiv, včetně pokračujícího zvyšování tělesné hmotnosti při léčbě rosiglitazonem. Dále byla zaznamenána zvýšená incidence zlomenin u žen léčených rosiglitazonem (viz body 4.4 a 4.8).

Studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) byla rozsáhlá (4447 subjektů), otevřená, prospektivní, kontrolovaná studie (průměrná délka sledování 5,5 roku), ve které byli pacienti s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaní při monoterapii metforminem nebo sulfonyleureou randomizováni do skupin s přidáním rosiglitazonu nebo metforminu nebo sulfonyleurey. Průměrná délka trvání diabetu u těchto pacientů byla přibližně 7 let. Posuzovaným primárním koncovým ukazatelem byla hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (která zahrnovala i hospitalizace z důvodu srdečního selhání) nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. Průměrné dávky na konci randomizované léčby jsou shrnuty v následující tabulce:

Randomizovaná léčba†	Průměrná (SD) dávka na konci randomizované léčby
Rosiglitazon (SU nebo metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyleurea (základem metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (základem sulphonylurea)	1995,5 (682,6) mg

* Podobné relativní účinné dávky (tj. přibližně poloviční maximální dávka) u dalších derivátů sulfonyleurey (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, kteří podstoupili léčbu určenou randomizací v kombinaci se správnou výchozí léčbou a s hodnotitelnými údaji.

V počtu posuzovaných primárních koncových ukazatelů ve skupině s rosiglitazonem (321/2220) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (323/2227) nebyl pozorován žádný rozdíl (HR 0,99; CI 0,85-1,16), což splňuje předem definované kritérium non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Pro hlavní sekundární koncové ukazatele byly HR a CI následující: všechny případy úmrtí (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events, hlavní kardiovaskulární nežádoucí účinky souhrnně – smrt z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), smrt z kardiovaskulárních příčin (HR 0,84; CI 0,59-1,18), akutní infarkt myokardu (HR 1,14; CI 0,80-1,63) a cévní mozková příhoda (HR 0,72; CI 0,49-1,06). V substudii hodnotící účinek na snížení HbA1c vykazovala po 18 měsících dvojkombinovaná léčba s rosiglitazonem non-inferioritu ve srovnání s kombinovanou léčbou sulfonyleureou a metforminem. V konečné analýze po 5 letech bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c oproti výchozím hodnotám o 0,14 % u pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a metforminem v porovnání se zvýšením o 0,17 % u pacientů, kterým byla přidána sulfonyleurea k původní léčbě metforminem ($p < 0,0001$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině pacientů s dvojkombinovanou léčbou rosiglitazonem a sulfonyleureou bylo pozorováno průměrné snížení HbA1c o 0,24 % v porovnání se snížením HbA1c o 0,10 % u pacientů, kterým byl přidán metformin k původní léčbě sulfonyleureou ($p = 0,0083$ pro rozdíl v léčbě). Ve skupině s rosiglitazonem bylo pozorováno významné zvýšení srdečního selhání (fatálního i nefatálního) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) a zlomenin kostí (RR 1,57; CI 1,26-1,97) ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (viz bod 4.4 a 4.8). Z následného sledování kardiovaskulárních komplikací odstoupilo celkem 564 pacientů, to odpovídá 12,3 % pacientům ze skupiny s rosiglitazonem a 13 % pacientům z kontrolní skupiny, což představuje ztrátu 7,2 % paciento-roků u sledování kardiovaskulárních komplikací a ztrátu 2,0 % paciento-roků u sledování všech případů mortality.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy na lačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tedy hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech působí mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifického typu membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace krevní glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientů a rok) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0023$, a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0034$
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů a rok, $p=0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientů a rok oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,021$)
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpce

Nebyl zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl mezi parametry absorpce rosiglitazonu a metforminu v tabletách přípravku AVANDAMET a parametry absorpce rosiglitazon-maleinátu a metformin-hydrochloridu v tabletách s obsahem pouze jedné léčivé látky.

Při podávání přípravku AVANDAMET zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC rosiglitazonu ani metforminu. Po jídle byla $C_{\max}$ nižší (o 22 % u rosiglitazonu a o 15 % u metforminu) a $t_{\max}$ byl prodloužen (přibližně o 1,5 hod. u rosiglitazonu a o 0,5 hod. u metforminu). Vliv jídla není považován za klinicky významný.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost rosiglitazonu po perorálním podání dávky 4 i 8 mg je přibližně 99 %. Maximální plazmatická koncentrace rosiglitazonu je dosažena přibližně 1 hodinu po podání. V terapeutickém rozmezí jsou plazmatické koncentrace přibližně úměrné dávce.

Podání rosiglitazonu s jídlem nijak nemění celkovou expozici (AUC), pouze v porovnání s dávkami užívanými nalačno bylo pozorováno mírné snížení $C_{\max}$ (přibližně o 20-28 %) a prodloužení $T_{\max}$ (cca 1,75 h). Tyto malé změny nejsou klinicky významné, proto není nutná úprava užívání rosiglitazonu ve vztahu k jídlu. Při zvýšení žaludečního pH není absorpce rosiglitazonu nijak změněna.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků je distribuční objem rosiglitazonu přibližně 14 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny je u rosiglitazonu vysoká (přibližně 99,8 %) a není ovlivněna koncentrací přípravku ani věkem pacienta. Hlavní metabolit rosiglitazonu (para-hydroxysulfát) se ve velké míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99,99 %).

Metabolismus

Rosiglitazon je extenzivně metabolizován, v nezměněné formě se vůbec nevylučuje. Hlavní cestou metabolismu je N-demethylace a hydroxylace, následovaná konjugací se sulfáty a kyselinou glukuronovou. Podíl hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), na celkové antidiabetické aktivitě rosiglitazonu nebyl u člověka plně objasněn a nelze vyloučit, že metabolit se na účinku podílí. Přesto není nutné se obávat o bezpečnost cílové nebo speciální skupiny pacientů, protože u nemocných s jaterním onemocněním je rosiglitazon kontraindikován a do fáze III klinického hodnocení bylo zahrnuto dostatečné množství starších pacientů a pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením.

Studie *in vitro* ukazují, že rosiglitazon je metabolizován především pomocí CYP2C8, s menší spoluúčastí CYP2C9.

Protože nebyla pozorována žádná významná *in vitro* inhibice CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A nebo 4A způsobená rosiglitazonem, je i nízká pravděpodobnost interakce na úrovni metabolismu sloučenin odbourávaných těmito P450 enzymy. Rosiglitazon způsobuje *in vitro* mírnou inhibici CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízkou inhibici CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (viz oddíl 4.5). Interakční studie s warfarinem *in vivo* ukazují, že mezi rosiglitazonem a CYP2C9 substráty nedochází k *in vivo* interakci.

Eliminace

Celková plazmatická clearance rosiglitazonu je přibližně 3 l/h a terminální eliminační poločas rosiglitazonu je přibližně 3 až 4 hodiny. Při užívání rosiglitazonu jednou nebo dvakrát denně není zaznamenána žádná nečekaná kumulace rosiglitazonu. Rosiglitazon se vylučuje převážně močí. Touto cestou se vyloučí přibližně dvě třetiny podané dávky, zatímco stolicí se vyloučí asi 25 % dávky. Léčivá látka v nezměněné formě se močí ani stolicí nevylučuje. Terminální poločas radioaktivity byl přibližně 130 hodin, což ukazuje, že eliminace metabolitů je velmi pomalá. Vyšší kumulace metabolitů v plazmě je očekávána po opakovaných dávkách, zvláště pak kumulace hlavního metabolitu (para-hydroxysulfátu), u kterého se předpokládá kumulace až osminásobná.

Zvláštnosti s ohledem na populaci

Pohlaví: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádné významnější rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu u mužů a žen.

Starší pacienti: Analýza výsledků všech populačních farmakokinetických studií neprokázala žádný významnější vliv věku pacienta na farmakokinetiku rosiglitazonu.

Děti a dospívající: Populační farmakokinetická analýza zahrnující 96 pacientů ve věku od 10 do 18 let o tělesné hmotnosti 35 až 178 kg naznačuje podobnou průměrnou hodnotu Cl/F u dětí a dospělých. Individuální hodnoty Cl/F v pediatrické populaci byly ve stejném rozmezí jako individuální údaje u dospělých. Zdá se, že hodnota Cl/F je nezávislá na věku, ale zvyšuje se v dětské populaci v závislosti na tělesné hmotnosti.

Poškození funkce jater: U pacientů s jaterní cirhózou se středně těžkým poškozením jater (Child-Pughova klasifikace typu B), byly hodnoty C_{max} a AUC nevázaného rosiglitazonu dvakrát až třikrát vyšší než u osob bez tohoto onemocnění. Interindividuální variabilita byla vysoká, hodnota AUC nevázaného rosiglitazonu vykazovala až sedminásobný rozdíl mezi pacienty.

Renální insuficience: U pacientů s renálním poškozením nebo u pacientů ve stádiu selhání ledvin léčeném dlouhodobou dialýzou nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosiglitazonu.

Metformin

Absorpce

Po podání perorální dávky metforminu je $t_{\max}$ dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu ($C_{\max}$) 4 $\mu\text{g/ml}$, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Průměrný V_d se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

Metabolismus

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je $> 400 \text{ ml/min}$, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poškozené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinovaným přípravkem AVANDAMET nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným rosiglitazonem nebo samotným metforminem.

Rosiglitazon

Nežádoucí účinky s možným klinickým významem pozorované ve studiích na zvířatech byly následující: zvětšení plazmatického objemu doprovázené snížením parametrů červeného krevního obrazu a zvýšením hmotnosti srdce. Bylo též pozorováno zvýšení hmotnosti jater, zvýšení hodnot plazmatické ALT (pouze u psů) a zmnóžení tukové tkáně. Podobné účinky byly pozorovány i u ostatních thiazolidindionů.

Ve studiích reprodukční toxicity bylo podávání rosiglitazonu potkanům během střední a pozdní fáze gestace spojeno s úmrtím plodu a retardací vývoje plodu. Rosiglitazon dále inhiboval ovariální syntézu estradiolu a progesteronu a snižoval plazmatickou hladinu těchto hormonů s ovlivněním estrálního/menstruačního cyklu a fertility (viz bod 4.4).

Na zvířecích modelech familiární adenomatózní polypózy (FAP) zvyšoval rosiglitazon v dávkách dvěstěnásobně převyšujících farmakologicky účinné dávky četnost nádorů v tlustém střevě. Význam těchto pozorování není známý. Nicméně rosiglitazon podporoval diferenciaci a zvrát mutagenních změn v buňkách lidského karcinomu tlustého střeva *in vitro*. Rosiglitazon neprojevil genotoxicitu v řadě genotoxických zkoušek *in vitro* a *in vivo*. V celoživotních studiích podávání rosiglitazonu dvěma druhům hlodavců nebyl prokázán žádný výskyt nádorů tlustého střeva.

Metformin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokrystalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidon (E1201)
Magnesium-stearát.

Potah tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný blistr (PVC/PVdC/aluminium). Velikost balení: 14, 28, 56 a 112 (2x56), 168 (3x56) a 180 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/010-012
EU/1/03/258/014
EU/1/03/258/018
EU/1/03/258/022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.října 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 20.října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

• DALŠÍ PODMÍNKY

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi 7.2 uvedené v modulu 1.8.1 žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak bylo schváleno ve verzi 4 plánu řízení rizik (RMP), uvedeném v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky se předloží upřesněný plán řízení rizik zároveň s další periodickou zprávou o bezpečnosti léčivého přípravku (PSUR).

Dále se aktualizovaný plán řízení rizik předloží:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo aktivity vedoucí k minimalizaci rizik.

- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik.)

- Na žádost EMEA.

PSURy

Po schválení prodloužení registrace bude držitel rozhodnutí o registraci předkládat periodické zprávy o bezpečnosti jedenkrát za rok, pokud CHMP nerozhodne jinak.

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBAU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)
(KROMĚ VÍCEČETNÉHO BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AVANDAMET 1 mg/500 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 1 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 500 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tablet
56 tablet
112 tablet
360 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/001 28 tablet
EU/1/03/258/002 56 tablet
EU/1/03/258/003 112 tablet
EU/1/03/258/019 360 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

avandamet 1 mg/500 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL(S BLUE BOXEM)
POUZE VICEČETNÉ BALENÍ (3x112 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 1 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 500 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Vícečetné balení skládající se ze 3 krabiček (každá obsahuje 112 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDONÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avandamet 1 mg/500 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VLOŽENÁ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU)
POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (112 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 1 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 500 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

112 tablet.
Součást vícečetného balení skládajícího se ze 3 krabiček (každá obsahuje 112 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

avandamet 1 mg/500 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg tablety
Rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

SmithKline Beecham Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)
(KROMĚ VÍCEČETNÉHO BALENÍ)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 500 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tablet
56 tablet
112 tablet
360 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/004 28 tablet
EU/1/03/258/005 56 tablet
EU/1/03/258/006 112 tablet
EU/1/03/258/020 360 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

avandamet 2 mg/500 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)
POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (3x112 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 500 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Vícečetné balení skládající se ze 3 krabiček (každá obsahuje 112 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avandamet 2mg/500 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VLOŽENÁ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU)
POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (3x112 TABLET)**

-

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 500 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

112 tablet.
Součást vícečetného balení skládajícího se ze 3 krabiček (každá obsahuje 112 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

avandamet 2 mg/500 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg tablety
Rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

SmithKline Beecham Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)
(KROMĚ VÍCEČETNÉHO BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu - dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tablet
28 tablet
56 tablet
180 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/007 14 tablet
EU/1/03/258/008 28 tablet
EU/1/03/258/009 56 tablet
EU/1/03/258/021 180 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

avandamet 2 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)

POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (2x56 TABLET, ZABALENO V PRŮHLEDNÉM PLASTU)

POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (3x56 TABLET, ULOŽENO V KRABÍČCE)

-

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Vícečetné balení skládající se ze 2 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

Vícečetné balení skládající se ze 3 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.

Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/013, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 112 tablet.
EU/1/03/258/017, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 168 tablet.

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

avandamet 2 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VLOŽENÁ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU)
- POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (56 TABLET)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tablet
Součást vícečetného balení skládajícího se ze 2 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

56 tablet
Součást vícečetného balení skládajícího se ze 3 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/013, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 112 tablet.
EU/1/03/258/017, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 168 tablet.

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avandamet 2 mg/1000 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tablety
Rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

SmithKline Beecham Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)
(KROMĚ VÍCEČETNÉHO BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 4 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu - dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tablet
28 tablet
56 tablet
180 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/010 14 tablet
EU/1/03/258/011 28 tablet
EU/1/03/258/012 56 tablet
EU/1/03/258/022 180 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

avandamet 4 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)
POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (2x56 TABLET, ZABALENO V PRŮHLLEDNÉM PLASTU)
POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (3x56 TABLET, ULOŽENO V KRABÍČCE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 4 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Vícečetné balení skládající se ze 2 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).
Vícečetné balení skládající se ze 3 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/014, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 112 tablet.
EU/1/03/258/018, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 168 tablet.

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

avandamet 4 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VLOŽENÁ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOXU)
POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ (56 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg potahované tablety
rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 4 mg rosiglitazonu (ve formě maleátu) a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu – dále viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tablet
Součást vícečetného balení skládajícího se ze 2 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

56 tablet
Součást vícečetného balení skládajícího se ze 3 krabiček (každá obsahuje 56 potahovaných tablet).

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K perorálnímu podání.
Užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře.
Před užitím si pozorně přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/258/014, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 112 tablet.
EU/1/03/258/018, 56 tablet, součást vícečetného balení o obsahu 168 tablet.

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

avandamet 4 mg/1000 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tablety
Rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

SmithKline Beecham Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE- INFORMACE PRO UŽIVATELE

AVANDAMET 1 mg/500 mg potahované tablety
AVANDAMET 2 mg/500 mg potahované tablety
AVANDAMET 2 mg/1000 mg potahované tablety
AVANDAMET 4 mg/1000 mg potahované tablety

rosiglitazonum/metformini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.**
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- **Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Avandamet a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Avandamet užívat
3. Jak se Avandamet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Avandamet uchovávat
6. Další informace

1.

1. CO JE AVANDAMET A K ČEMU SE UŽÍVÁ

Přípravek Avandamet tablety obsahuje dvě odlišné léčivé látky nazývané rosiglitazon a metformin. Tyto dvě léčivé látky se užívají k léčbě diabetes mellitus 2. typu.

U pacientů, kteří trpí onemocněním diabetes mellitus 2. typu, nedochází k dostatečné tvorbě inzulinu (hormon, který reguluje hladinu cukru v krvi) nebo je jejich odpověď na tělem vytvářený inzulin nedostatečná. Rosiglitazon a metformin pomáhají společně lépe využít inzulin vytvářený Vaším tělem a tím přispívají ke snížení hladiny krevního cukru směrem k normálním hodnotám. Avandamet může být užíván samotný nebo v kombinaci se sulfonylureou, dalším léčivem užívaným k léčbě diabetu.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE AVANDAMET UŽÍVAT

Při léčbě diabetu je důležité, abyste zároveň s užíváním přípravku Avandamet dodržoval/a dietu a zásady životního stylu, jak Vám doporučil lékař.

Neužívejte Avandamet:

- **jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na rosiglitazon, metformin nebo jakoukoliv složku přípravku Avandamet (viz bod 6)**
- **jestliže jste měl/a srdeční infarkt nebo těžkou anginu pectoris, pro které jste byl/a léčen/a v nemocnici**
- **jestliže máte nebo jste měl/a v minulosti srdeční selhání**
- **jestliže máte závažné dýchací obtíže**
- **jestliže máte jaterní onemocnění**
- **jestliže požíváte alkohol v nadměrném množství** – pokud požíváte alkohol v nadměrné výši pravidelně nebo pokud požíváte velké množství alkoholu občas a nárazově

- **jestliže máte diabetickou ketoacidózu** (komplikace diabetu způsobující rychlé snížení tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení)
- **jestliže máte onemocnění ledvin**
- **jestliže trpíte nedostatkem vody v organismu(dehydratace) nebo máte těžkou infekci** (viz „Při užívání přípravku Avandamet musí být Váš lékař informován“ dále v bodě 2)
- **jestliže se máte podrobit určitému typu rentgenového vyšetření, při kterém se injekčně vpravuje do těla kontrastní látka** (viz „Při užívání přípravku Avandamet musí být Váš lékař informován“ dále v bodě 2).
- **jestliže kojíte** (viz „Těhotenství a kojení“ dále v bodě 2).

➔ Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři. V takovém případě Avandamet neužívejte.**

Zvláštní opatrnosti při užívání přípravku Avandamet je zapotřebí

Nedoporučuje se podávat přípravek Avandamet pacientům mladším než 18 let, vzhledem k tomu, že nejsou známy údaje o bezpečnosti a účinnosti u této skupiny pacientů.

Pokud u Vás byla diagnostikována angina pectoris (projevující se bolestí na hrudi) nebo onemocnění periferních tepen (snížené prokrvení dolních končetin):

➔ **Oznamte to svému lékaři,** protože v těchto případech pro Vás nemusí být Avandamet vhodný.

Stavy vyžadující zvýšenou opatrnost

Avandamet a další léčiva užívaná k léčbě diabetu mohou zhoršit některá již existující onemocnění nebo mohou způsobit závažné nežádoucí účinky. Je třeba, abyste při užívání přípravku Avandamet věnoval/a zvýšenou pozornost některým příznakům. Sníží se tak riziko možných problémů. Viz „Stavy vyžadující zvýšenou opatrnost“ **v bodě 4 .**

Může dojít k obnově ovulace

U žen, které jsou neplodné v důsledku onemocnění vaječníků (jako je např. *syndrom polycystických vaječníků*), může dojít při zahájení léčby přípravkem Avandamet k obnově ovulace. V tomto případě používejte vhodnou antikoncepci, abyste zabránila neplánovanému otěhotnění (viz *Těhotenství a kojení*“ níže v bodě 2).

Funkce Vašich ledvin bude kontrolována

Funkce ledvin by měla být kontrolována nejméně jedenkrát ročně nebo i častěji v případě, že je Vám více než 65 let nebo je funkce Vašich ledvin na hranici normálních hodnot.

Při užívání přípravku Avandamet musí být Váš lékař informován:

- **jestliže jste dehydratován/a** – například po těžkém zvracení, průjmu nebo horečce. Tyto stavy mohou vést k výrazné ztrátě vody v organismu (*dehydratace*). V takovém případě si promluvte s Vaším lékařem, protože možná bude třeba dočasně přípravek Avandamet vysadit.
- **jestliže máte jít na operaci prováděnou v celkovém znecitlivění.** Lékař Vám doporučí, abyste přestal/a s užíváním přípravku Avandamet nejméně 48 hodin před operací a začal/a přípravek užívat nejdříve 48 hodin po operaci.
- **jestliže se máte podrobit určitému typu rentgenového vyšetření, při kterém se injekčně vpravuje do těla kontrastní látka.** Lékař Vám doporučí, abyste přestal/a s užíváním přípravku Avandamet nejméně 48 hodin před vyšetřením a začal/a přípravek užívat nejdříve 48 hodin po vyšetření. Před znovuzahájením léčby lékař zkontroluje funkci Vašich ledvin.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době nebo které začnete užívat v průběhu léčby, a to i o rostlinných přípravcích nebo lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Zvláště některé přípravky mohou ovlivnit hladinu krevního cukru:

- kortikosteroidy (používané k léčbě **zánětů**), jako např. prednisolon nebo dexamethason
- beta-2-agonisté (používané k léčbě **astmatu**), jako např. salbutamol nebo salmeterol
- diuretika (užívaná ke **snížení množství vody v organismu**), jako např. furosemid nebo indapamid
- ACE-inhibitory (užívané k léčbě **vysokého krevního tlaku**), jako např. enalapril nebo kaptopril
- gemfibrozil (užívaný ke **snížení hladin cholesterolu**)
- rifampicin (užívaný k léčbě **tuberkulózy** a dalších infekcí)
- cimetidin (užívaný ke snížení tvorby **žaludečních kyselin**).

➔ **Pokud užíváte některý z výše uvedených léků, oznamte to svému lékaři.** Hladiny krevního cukru budou pečlivě kontrolovány a možná bude nutné dávku přípravku Avandamet snížit.

Těhotenství a kojení

- **Užívání přípravku Avandamet se v době těhotenství nedoporučuje.**

Pokud jste těhotná nebo pokud byste mohla být těhotná, oznamte to svému lékaři ještě předtím, než začnete užívat přípravek Avandamet.

- V průběhu léčby přípravkem Avandamet, **nekojte**. Látky obsažené v přípravku mohou procházet do mateřského mléka a mohly by poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek by neměl ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Avandamet obsahuje laktózu

Tablety přípravku Avandamet obsahují malé množství laktózy. Pacienti, kteří špatně snášejí laktózu, pacienti trpící vzácnými vrozenými chorobami jako jsou nesnášenlivost galaktózy, deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, **by neměli tento přípravek užívat.**

3. JAK SE AVANDAMET UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Avandamet přesně podle pokynů svého lékaře. Neužívejte vyšší než doporučenou dávku. Pokud si ohledně užívání přípravku nejste něčím jisti, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak velká dávka se užívá

Obvyklá počáteční dávka je jedna kombinovaná tableta (obsahující 2 mg rosiglitazonu a 1000 mg metforminu) užívaná dvakrát denně, ráno a večer. (Této dávky je také dosaženo při užívání dvou 1 mg/500 mg tablet dvakrát denně.)

Přibližně po 8 týdnech může Váš lékař Vaši dávku zvýšit. Maximální dávka je 4 mg rosiglitazonu a 1000 mg metforminu, užívaných dvakrát denně. (Této dávky je také dosaženo při užívání dvou 2 mg/500 mg tablet dvakrát denně.)

Jak se tablety užívají

Tablety spolkněte a zapijte vodou.

Nejvhodnější je užívat tablety přípravku Avandamet s jídlem nebo těsně po jídle. Sníží se tak riziko vzniku žaludečních obtíží (zahrnujících poruchy trávení, nevolnost, zvracení nebo průjem).

Tablety užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu a dodržujte dietu doporučenou Vaším lékařem.

Jestliže jste užil/a více tablet přípravku Avandamet, než jste měl/a

Jestliže jste nedopatřením užil/a příliš mnoho tablet, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Avandamet

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku. Užíjte další dávku v obvyklém čase.

Nepřestávejte užívat přípravek Avandamet

Užívejte přípravek tak dlouho, jak doporučil Váš lékař. Pokud byste přestal/a užívat přípravek Avandamet, hladiny krevního cukru by již nebyly pod kontrolou a mohly by se u Vás objevit obtíže. Jestliže chcete přestat s užíváním přípravku, oznamte to svému lékaři.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Avandamet nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okolnosti, na které je třeba brát zřetel

Alergické reakce: U pacientů užívajících Avandamet se vyskytují velmi vzácně. Příznaky zahrnují:

- svědivou vyrážku (*kopřivku*)
- otoky objevující se někdy na obličeji nebo v oblasti ústní dutiny (*angioedém*), způsobující potíže s dýcháním
- krátkodobá ztráta vědomí

➔ Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **vyhledejte neprodleně lékaře.**

Přestaňte užívat přípravek Avandamet.

Laktátová acidóza: Velmi vzácným nežádoucím účinkem při léčbě metforminem je zvýšení hladin kyseliny mléčné (*laktátová acidóza*). Tento nežádoucí účinek se objevuje nejčastěji u pacientů, kteří mají těžké onemocnění ledvin. Příznaky laktátové acidózy zahrnují:

- zrychlené dýchání
- pocit chladu
- bolest břicha, nevolnost a zvracení

➔ Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, **vyhledejte neprodleně lékaře. Přestaňte užívat přípravek Avandamet.**

Zadržování vody v těle a srdeční selhávání: Avandamet může způsobit zadržování vody v těle (*retence tekutin*), což vede k tvorbě otoků a zvýšení tělesné hmotnosti. Zvýšené zadržování vody v těle může zhoršit některé již existující srdeční problémy nebo může způsobit srdeční selhávání. Tyto obtíže jsou pravděpodobnější, pokud užíváte další léčivé přípravky k léčbě diabetu (jako např. inzulin), pokud máte onemocnění ledvin nebo pokud je Vám více než 65 let. **Pravidelně kontrolujte svou tělesnou hmotnost; pokud rychle přibýváte na váze, oznamte to svému lékaři.** Příznaky srdečního selhávání zahrnují:

- dušnost, noční dušnost vedoucí k probouzení ze spánku
- pocit únavy objevující se i po lehké fyzické aktivitě jakou je např. chůze
- rychlé přibývání na váze
- otoky kotníků a nohou.

➔ Pokud se u Vás objeví některé z těchto příznaků (a to buď poprvé, nebo se existující příznaky zhoršují), **oznamte to co nejdříve svému lékaři.**

Nízká hladina krevního cukru (*hypoglykémie*): Jestliže užíváte Avandamet zároveň s dalšími léčivými přípravky k léčbě cukrovky, je pravděpodobnější, že by u Vás mohlo dojít k poklesu hladin krevního cukru pod normální hodnoty. Časně příznaky nízké hladiny krevního cukru jsou:

- třes, pocení, mdloby

- nervozita, bušení srdce
- pocit hladu.

Závažnost příznaků se může zvyšovat a může vést ke zmatenosti a ztrátě vědomí.

➔ Pokud se u Vás objeví některé z těchto příznaků, **oznamte to co nejdříve svému lékaři**. Dávka léčiva možná bude muset být snížena.

Poruchy jater: Před zahájením léčby přípravkem Avandamet Vám bude odebrán vzorek krve ke kontrole funkce jater. Tato vyšetření mohou být v určitých intervalech opakována. Příznaky poruchy funkce jater jsou:

- nevolnost a zvracení
- bolesti žaludku (*břicha*)
- nechutenství
- tmavá moč

➔ Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, **oznamte to co nejdříve svému lékaři**.

Poruchy očí: U pacientů s diabetem se mohou objevit otoky sítnice umístěné v zadní části oka způsobující rozmazané vidění (*makulární edém*). U pacientů užívajících Avandamet nebo podobné léky se může vzácně objevit nový makulární edém nebo může dojít ke zhoršení již existujícího makulárního edému .

➔ Máte-li jakékoli obavy týkající se Vašeho zraku, **poradte se s lékařem**.

Zlomeniny kostí: U pacientů s diabetem se mohou objevit zlomeniny kostí. Toto nebezpečí je zvýšené u osob, zejména u žen, užívajících rosiglitazon déle než jeden rok. Nejčastější jsou zlomeniny nohou, rukou a paží.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **u více než 1 pacienta z 10:**

- žaludeční bolesti, nucení na zvracení (*nauzea*), zvracení, průjem nebo nechutenství

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 pacienta z 10:**

- bolest na hrudi (*angina pectoris*)
- zlomeniny kostí
- snížení počtu červených krvinek (*anémie*)
- mírné zvýšení hladin celkového cholesterolu, zvýšení hladiny tuků v krvi
- zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu
- závratě
- zácpa
- snížení hladin krevního cukru pod normální hodnoty (*hypoglykémie*)
- otoky (*edémy*) v důsledku zadržování tekutin v těle
- kovová pachuť v ústech

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 pacienta z 1000:**

- nahromadění tekutiny v plicích (*plicní otok*), způsobující dušnost
- srdeční selhávání
- otoky sítnice v zadní části oka (*makulární edém*)
- poruchy funkce jater (*zvýšení jaterních enzymů*)

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 pacienta z 10 000:**

- alergické reakce
- zánět jater (*hepatitida*)
- snížení hladin vitamínu B12 v krvi
- rychlé a výrazné zvýšení tělesné hmotnosti v důsledku zadržování tekutin
- zvýšení hladin kyseliny mléčné v krvi

Pokud se u Vás objeví tyto nežádoucí účinky

➔ **Oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo Vás příliš obtěžuje nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. JAK PŘÍPRAVEK AVANDAMET UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Avandamet neužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pokud Vám zbyly nějaké tablety, které již nepotřebujete, nevyhazujte je do odpadních vod nebo domácího odpadu.

Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek AVANDAMET obsahuje

Léčivými látkami jsou rosiglitazon a metformin. Tablety přípravku Avandamet jsou k dispozici v různých silách. Jedna tableta obsahuje buď 1 mg rosiglitazonu a 500 mg metforminu nebo 2 mg rosiglitazonu a 500 mg metforminu nebo 2 mg rosiglitazonu a 1000 mg metforminu nebo 4 mg rosiglitazonu a 1000 mg metforminu.

Pomocnými látkami jsou: sodná sůl karbomethylškrobu, hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), monohydrát laktózy, povidon (E1201), magnesium-stearát, oxid titaničitý (E171), makrogol, žlutý nebo červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek AVANDAMET vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek **Avandamet 1 mg/500 mg** jsou žluté tablety na jedné straně označeny „gsk“, na druhé straně „1/500“.

Přípravek **Avandamet 2 mg/500 mg** jsou světle růžové tablety na jedné straně označeny „gsk“, na druhé straně „2/500“.

Tablety v těchto silách jsou dodávány v blistrech obsahujících 28, 56, 112, 3x112 nebo 360 potahovaných tablet.

Přípravek **Avandamet 2 mg/1000 mg** jsou žluté tablety na jedné straně označeny „gsk“, na druhé straně „2/1000“.

Přípravek **Avandamet 4 mg/1000 mg** jsou růžové tablety na jedné straně označeny „gsk“, na druhé straně „4/1000“.

Tablety v těchto silách jsou dodávány v blistrech obsahujících 14, 28, 56, 2x56, 3x56 nebo 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo všechny síly tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velká Británie.

Výrobce: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 4 8 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>