

Rosiglitasoni ei myöskään ollut genotoksinen *in vivo* ja *in vitro* tutkimussarjoissa eikä paksusuolen kasvaimista ollut näyttöä kahden jyrksijälajin elinajan tutkimuksissa.

Metformiini

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti
Hypromelloosi (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Laktoosimonohydraatti
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Rautaoksidi keltainen (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Himmeä läpipainopakkaus (PVC/PVdC/aluminium). Pakkauskoot: 28, 56, 112, 336 (3x112) ja 360 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. lokakuuta 2003.

Uudistamispäivämäärä: 20. lokakuuta 2008.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Marketing Authorisation Suspended

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää rosiglitatsonimaleaattia määrän, joka vastaa 2 mg rosiglitatsonia ja metformiinihydrokloridia 500 mg, joka vastaa 390 mg vapaata metformiiniemästä.

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää laktoosia (noin 11 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”2/500” toisella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVANDAMET on tarkoitettu käytettäväksi erityisesti ylipainoisilla tyypin 2 diabetespotilailla:

- joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalisella metformiinilääkityksellä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen.
- oraalisen kolmoishoidon sulfonyyliurean kanssa potilailla, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalisesta kaksoishoidosta huolimatta käyttäen suurinta siedettyä annosta metformiinia ja sulfonyyliureaa (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Tavallinen AVANDAMETin aloitusannostus on 4 mg päivässä rosiglitatsonia plus 2000 mg päivässä metformiinihydrokloridia.

Rosiglitatsonin määrää voidaan 8 viikon kuluttua suurentaa 8 mg:aan päivässä, jos tarvitaan voimakkaampaa sokeritasapainon hallintaa. Suurin suositeltu päivittäinen annostus on AVANDAMETillä 8 mg rosiglitatsonia plus 2000 mg metformiinihydrokloridia.

AVANDAMETin päivittäinen kokonaisannos tulisi ottaa kahtena annoksena.

Rosiglitatsoniannoksen titraamista (lisättynä metformiinin optimaaliseen annokseen) voidaan harkita ennen kuin potilas siirretään AVANDAMET-lääkitykseen.

Metformiinimonoterapiasta voidaan siirtyä suoraan AVANDAMET-lääkitykseen, jos tämä on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Metformiinista johtuvat maha-suolikanavan oireet saattavat helpottua, jos AVANDAMET otetaan aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

Oraalinen kolmoishoito (rosiglitasoni, metformiini ja sulfonyyliurea) (ks. kohta 4.4)

- Potilaat, joilla on metformiini- ja sulfonyyliurealääkitys: silloin kun on tarkoituksenmukaista AVANDAMET-lääkitys voidaan aloittaa annoksella 4 mg/vrk rosiglitasonia, jolloin metformiiniannos korvaa jo otetun annoksen. Rosiglitasonin lisäys annokseen 8 mg/vrk on tehtävä varovaisesti asianmukaisen kliinisen arvion jälkeen, jolloin arvioidaan potilaan riski saada nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Potilaat, joilla on jo kolmoishoito: silloin kun on tarkoituksenmukaista AVANDAMET voi korvata jo otetut rosiglitasoni- ja metformiiniannokset.

Silloin kun on tarkoituksenmukaista, AVANDAMETiä voidaan hoidon yksinkertaistamiseksi käyttää korvaamaan rosiglitasoni ja metformiini meneillään olevassa kaksois- tai kolmoishoidossa.

Iäkkäät potilaat

Metformiini erittyy munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti AVANDAMET-lääkitystä saavilla iäkkäillä potilailla, sillä tällä potilasryhmällä on taipumusta munuaisten vajaatoimintaan. (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

AVANDAMETiä ei pidä käyttää munuaisten vajaatoiminnassa tai munuaisten toiminnanhäiriössä eli, jos S-krea-arvot ovat > 135 mikromol/l miehillä ja > 110 mikromol/l naisilla ja/tai kreatiniinin puhdistuma < 70 ml/min (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Lapset ja nuoret

AVANDAMETin käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

AVANDAMETin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita:

- joiden tiedetään olevan yliherkkiä rosiglitasonille, metformiinihydrokloridille tai jollekin tabletin apuaineelle
- joilla on tai on ollut sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association (NYHA) I-IV)
- joilla on akuutti koronaaarisyndrooma (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousuja ja ST-nousuinfarkti, NSTEMI ja STEMI) (ks. kohta 4.4).
- joilla on akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten
 - sydämen tai hengitysteiden vajaatoimintaa
 - anamneesissa äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - shokki
- joilla on maksan vajaatoiminta
- joilla on akuutti alkoholimyrkytys tai alkoholismi (ks. kohta 4.4)
- joilla on diabeteksestä johtuva ketoasidoosi tai pre-kooma
- joilla on munuaisten vajaatoiminta tai -häiriö (esim. S-krea > 135 mikromol/l miehillä ja > 110 mikromol/l naisilla ja/tai kreatiniinin puhdistuma < 70 ml/min. (ks. kohta 4.4)
- joilla on akuutti tila, joka voi johtaa munuaisten toimintahäiriöön, kuten
 - dehydraatio
 - vakava infektio
 - shokki
 - jodipitoisten varjoaineiden suonensisäinen anto (ks. kohta 4.4)
- jotka imettävät.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava, aineenvaihdunnallinen häiriö, joka voi aiheutua metformiinin kertymisestä elimistöön. Raportoidut maitohappoasidoositapaukset ovat ensisijaisesti ilmenneet metformiinia saavilla diabetespotilailla, joilla on ollut merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Maitohappoasidoosin insidenssiä voidaan ja pitää vähentää arvioimalla kaikki tilanteeseen liittyvät riskitekijät, kuten huonosti hoidettu diabetes, ketoosi, pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin nauttiminen, maksan vajaatoiminta ja kaikki hypoksiaa aiheuttavat potilaan sairaudet.

Diagnoosi:

Maitohappoasidoosille on ominaista asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu ja hypotermia sekä näitä seuraava kooma. Diagnostiset laboratoriolöydökset ovat veren alentunut pH, laktaattitasot yli 5 mmol/l plasmassa, lisääntynyt anioni-vaje sekä laktaatti/pyruvaatti suhteen nousu. Epäiltäessä metabolista asidoosia lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä ja potilas on toimitettava heti sairaalaan (ks. kohta 4.9).

Munuaisten toiminta

Kreatiniini-arvot on mitattava seerumista säännöllisin väliajoin, sillä metformiini erittyy munuaisten kautta:

- ainakin kerran vuodessa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta
- ainakin kaksi - neljä kertaa vuodessa vanhuksilla ja niillä potilailla, joilla S-kreatiniini-arvot ovat normaaliarvojen ylärajalla.

Munuaistoiminnan aleneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen huolellinen on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. aloitettaessa kohonneen verenpaineen hoito, diureettihoito tai NSAID-lääkitys.

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Tiatsolidiinidionit voivat aiheuttaa nesteretentiota, mikä saattaa pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita. Rosiglitasoni voi aiheuttaa annosriippuvaista nesteretentiota. Nesteretention mahdollista osuutta painonnousuun tulee arvioida yksilöllisesti, sillä nopeaa ja liiallista painonnousua on hyvin harvoin raportoitu nesteretention löydöksenä. Kaikkia potilaita tulee seurata nesteretentioon liittyvien haittavaikutusten varalta, joihin kuuluu mm. painonnousu ja sydämen vajaatoiminta. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka saavat samanaikaisesti insuliinia, mutta myös sulfonyyliureahoitoa, potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski sekä potilaita, joiden sydänreservi on alentunut. AVANDAMET-hoito tulee keskeyttää, jos sydämen tilassa ilmenee heikentymistä.

AVANDAMETin käytöstä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa voi seurata lisääntynyt nesteretention riski ja sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8). Ennen kuin päätetään aloittaa AVANDAMET-hoito yhdessä sulfonyyliurean kanssa, olisi harkittava vaihtoehtoisia hoitoja. Potilaan tarkempi seuranta on suositeltavaa, jos AVANDAMETiä käytetään yhdistelmähoitona etenkin insuliinin, mutta myös sulfonyyliurean kanssa.

Sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin esiintyneen useammin myös potilailla, joilla oli anamneesissa sydämen vajaatoiminta. Turvotusta ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu useammin myös vanhuksilla ja lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta on noudatettava yli 75-vuotiailla potilailla, koska tästä ikäryhmästä on rajoitetusti kokemusta. Samanaikainen NSAID-lääkkeiden, insuliinin ja rosiglitasonin käyttö saattaa lisätä turvotusriskiä, koska nämä kaikki aiheuttavat nesteretentiota.

Yhdistelmä insuliinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin enemmän sydämen vajaatoimintatapauksia, kun rosiglitasonia annettiin yhdessä insuliinin kanssa. Sekä insuliiniin että rosiglitasoniin liittyy nesteretentiota. Samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen vaaraa ja saattaisi lisätä vaaraa saada iskeeminen sydänsairaus. Insuliini tulee lisätä potilaalla jo olevaan rosiglitasonilääkitykseen vain poikkeustapauksissa ja huolellisen valvonnan alla.

Sydänlihaksen iskemia

Retrospektiivinen analyysi 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen yhdistetystä aineistosta viittasi siihen, että rosiglitasonihoitoon saattaa liittyä suurentunut sydänlihaksen iskeemisten tapahtumien riski. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydänlihaskemian vaarasta ovat kuitenkin riittämättömät (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista on rajoitetusti tietoa potilaista, joilla on

iskeeminen sydänsairaus ja/tai perifeerinen valtimosairaus. Siksi varotoimena rosigitatsonin käyttöä ei suositella tällaisille potilaille, erityisesti potilaille, joilla on sydänlihaskemian oireita.

Akuutti koronaarisyndrooma (ACS)

Potilaita, joilla on akuutti koronaarisyndrooma (ACS), ei ole tutkittu rosigitatsonilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Ottaen huomioon sydämen vajaatoiminnan mahdollisuus tällaisilla potilailla rosigitatsonihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on akuutti koronaritapahtuma ja hoito tulee keskeyttää akuutin vaiheen aikana (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminnan seuranta

Markkinoille tulon jälkeen rosigitatsonilla on raportoitu harvinaisissa tapauksissa maksan toiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.8). Rosigitatsonin käytöstä on niukasti kokemusta potilaista, joiden maksaentsyymit ovat koholla (ALAT >2,5 kertaa normaalin yläraja). Siksi maksaentsyymit on tarkistettava kaikilta potilailta ennen AVANDAMET-hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen perustuen kliiniseen arvioon. AVANDAMET-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymit ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin yläraja) tai joilla on muita merkkejä maksasairaudesta. Jos ALAT-arvot kohoavat > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan AVANDAMET-hoidon aikana, maksa-arvot tulee määrittää uudelleen mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot pysyvät > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, hoito tulee keskeyttää. Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, joihin voivat kuulua selittämätön pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahaluttomuus ja/tai tumma virtsa, maksaentsyymit tulee määrittää. Päätös siitä, jatketaanko potilaan hoitoa AVANDAMETillä, perustuu kliiniseen arvioon laboratoriotuloksia odottaessa. Jos keltaisuutta havaitaan, lääkehoito tulee keskeyttää.

Silmät

Kliinisen käytön yhteydessä tiatsolidiinidioneilla, myös rosigitatsonilla, on raportoitu uusia tai vaikeutuneita diabeettisia makulan turvotustapauksia, joihin on liittynyt näön heikkeneminen. Monilla näistä potilaista oli samanaikainen perifeerinen turvotus. On epäselvää, onko rosigitatsonin ja makulan turvotuksen välillä suora korrelaatio, mutta lääkäreiden tulisi ottaa makulaturvotuksen mahdollisuus huomioon, jos potilaat kertovat näön heikkenemisestä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Painonnousu

Rosigitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annosriippuvaista painonnousua, joka oli suurempaa yhteiskäytössä insuliinin kanssa. Tämän vuoksi painoa on syytä seurata säännöllisesti varsinkin kun se voi johtua nesteretentiosta, johon voi liittyä sydämen vajaatoiminta.

Anemia

Rosigitatsonihoitoon liittyy annosriippuvainen hemoglobiinitason lasku. Anemiariski on suurentunut rosigitatsonihoidon aikana, jos lähtötason hemoglobiiniarvo ennen hoidon aloittamista on pieni.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat AVANDAMETiä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla annosriippuvaisen hypoglykemian vaara. Potilaan tarkempi seuranta ja samanaikaisen lääkkeen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Leikkaukset

Koska AVANDAMET sisältää metformiinihydrokloridia, hoito tulisi keskeyttää 48 tuntia ennen suunniteltua leikkausta, johon kuuluu yleisanestesia. Lääkitystä ei yleensä tule jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia sen jälkeen.

Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tästä syystä ja koska AVANDAMET sisältää metformiinia, käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Lääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Luusto

Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonihoitoa saaneilla potilailla, erityisesti naispotilailla (ks. kohta 4.8). Murtumista suurin osa on esiintynyt yläraajoissa ja alaraajojen distaalisisissa osissa. Naisilla ilmaantuvuuden suureneminen havaittiin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen ja se säilyi pitkäaikaisessa hoidossa. Murtumariski tulisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, etenkin naispotilaita, jotka saavat rosiglitatsonia.

Muuta huomioitavaa

Premenopausaaliset naiset ovat saaneet rosiglitatsonia kliinisissä tutkimuksissa. Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu hormonaalista epätasapainoa (ks. kohta 5.3), kuukautishäiriöihin liittyviä merkittäviä haittavaikutuksia ei ole todettu. Parantuneen insuliiniherkkyyden seurauksena ovulaatio voi palautua potilaille, jotka ovat anovulatoorisia insuliiniresistenssin vuoksi. Potilaiden tulee olla tietoisia raskauden riskeistä (ks. kohta 4.6).

AVANDAMETiä tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai indusoijia (esim. rifampisiini), koska nämä vaikuttavat rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan. AVANDAMETiä tulee käyttää varoen myös, kun samanaikaisena lääkityksenä on kationi-lääkkeitä, jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini), koska nämä vaikuttavat metformiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5). Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin. AVANDAMETin annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa tai muutoksia diabetes-hoitoon on myös harkittava.

Kaikkien potilaiden tulee jatkaa ruokavaliolla, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu tasaisesti koko päivälle. Ylipainoisten potilaiden tulee jatkaa niukkaenergistä dieettiä.

Diabeteksen seurantaan kuuluvat tavanomaiset laboratoriokokeet pitää ottaa säännöllisin väliajoin.

AVANDAMET-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AVANDAMETillä ei ole tehty virallisia interaktiotutkimuksia. Monokomponenttien samanaikainen käyttö potilaille ei kuitenkaan ole johtanut odottamattomiin interaktioihin kliinisissä tutkimuksissa eikä laajamittaisessa kliinisessä käytössä. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisten komponenttien kohdalla (rosiglitatsoni ja metformiini).

Maitohappoasidoosin riski kasvaa akuutissa alkoholimyrkytyksessä (erityisesti paastossa, aliravitsemuksessa tai maksan vajaatoiminnassa). Tämä johtuu metformiinista (ks. kohta 4.4). Alkoholien ja alkoholipitoisten lääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Kationi-lääkkeet jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini) voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa kilpaillessaan yhteisistä munuaistubulusten kuljetusmekanismeista. Tutkimus joka tehtiin seitsemällä terveellä vapaaehtoisella osoitti, että simetidiini annoksella 400 mg kahdesti päivässä lisäsi metformiinin systeemistä altistusta (AUC) 50 %:lla ja C_{max} -arvoa 81 %:lla. Sen vuoksi sokeritasapainoa on seurattava tarkoin ja annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa ja muutoksia diabetes-hoitoon on harkittava, kun munuaisten tubulussekreetion kautta eliminoituvia kationi-lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

In vitro-tutkimuksissa on todettu, että rosiglitatsoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vain vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Annettaessa rosiglitatsonia samanaikaisesti gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) kanssa rosiglitatsonin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui. Koska annosriippuvaisten haittavaikutusten riski saattaa kasvaa,

rosiglitatsonin annoksen lasku saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Annettaessa rosiglitatsonia samanaikaisesti rifampisiin (CYP2C8:n estäjä) kanssa rosiglitatsonin pitoisuus plasmassa laski 66 %. Ei voida sulkea pois sitä, että muut indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat myös vaikuttaa rosiglitatsonin altistukseen. Rosiglitatsonin annoksen nosto saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin.

Kliinisesti merkittäviä interaktioita CYP2C9:n substraattien tai inhibiittorien kanssa ei ole odotettavissa.

Samanaikainen käyttö oraalisten diabeteslääkkeiden glibenklamidin ja akarboosin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä interaktioita rosiglitatsonin kanssa.

Kliinisesti relevantteja interaktioita digoksiinin, CYP2C9:n substraatin varfariinin, CYP3A4:n substraattien nifedipiinin, etinyyliestradiolin tai noretindronin kanssa ei todettu rosiglitatsonin samanaikaisen antamisen jälkeen.

Suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mikä johtaa metformiinin akkumulaatioon ja maitohappoosidoosin riskiin. Metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiinihoitoa ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tarkistettu ja havaittu normaaliksi.

Kombinaatiolääkitykset, jotka vaativat varotoimia

Glukokortikoideilla (systemisesti tai paikallisesti annettuina), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen aktiviteetti. Tästä on kerrottava potilaalle ja verensokerin seuranta on tehostettava, erityisesti hoidon alussa. Antihyperglykeemisten lääkkeiden annostusta on tarvittaessa muutettava, kun edellä mainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tai kun niiden anto lopetetaan. ACE-inhibiittorit saattavat alentaa verensokeriarvoja. Myös näissä tilanteissa antihyperglykeemisten lääkkeiden annostusta on tarvittaessa muutettava, kun ACE-inhibiittoria käytetään samanaikaisesti tai kun sen anto lopetetaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Prekliinistä tai kliinistä tietoa AVANDAMETin käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole.

Rosiglitatsoni läpäisee ihmisen istukan ja sitä on todettu sikiön kudoksissa. Rosiglitatsonin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

AVANDAMETiä ei tule käyttää raskauden aikana. AVANDAMET-hoito on lopetettava jos potilas haluaa tulla raskaaksi tai jos on jo raskaana, ellei odotettu hyöty äidille arvioida suuremmaksi kuin sikiölle kohdistuva potentiaalinen riski.

Sekä rosiglitatsonia että metformiinia on todettu koe-eläinten maidossa. Ei tiedetä, altistaako imetys lapsen lääkkeelle. AVANDAMETiä ei tule käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

AVANDAMET vaikuttaa mitättömän vähän tai ei ollenkaan autolla-ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään alla AVANDAMETin molemmille komponenteille erikseen. Haittavaikutus esitetään yhdistelmävalmisteelle vain, jos sitä ei ole ilmoitettu AVANDAMETin

jommalle kummalle aineosalle tai jos se on esiintynyt korkeammalla frekvenssillä kuin mitä on ilmoitettu yksittäisen komponentin yhteydessä.

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitatsoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä. Haittavaikutusten frekvenssiluokat, jotka perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eivät välttämättä heijasta haittavaikutusten frekvenssejä normaalin kliinisen käytön aikana. Frekvenssit raportoidaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

AVANDAMET

Kaksoissokkotutkimuksista saadut tiedot vahvistavat, että samanaikaisesti annetun rosiglitatsonin ja metformiinin turvallisuusprofiili on samanlainen kuin näiden kahden lääkkeen yhdistetty haittavaikutusprofiili. Tiedot AVANDAMETistä ovat myös yhdenmukaiset tämän yhdistetyn haittavaikutusprofiilin kanssa.

Tietoa kliinisistä tutkimuksista (insuliinin lisääminen meneillään olevaan AVANDAMET-hoittoon)
Tutkimuksessa (n=322), jossa insuliini lisättiin potilaiden meneillään olevaan AVANDAMET-hoittoon, ei todettu uusia haittavaikutuksia niiden lisäksi, joita jo on todettu joko AVANDAMET-hoidon tai rosiglitatsoni-kombinaatiohoitojen yhteydessä. Kuitenkin sekä nesteen kertymiseen liittyvien haittojen että hypoglykemian riski kasvaa, kun AVANDAMETiä käytetään yhdessä insuliinin kanssa.

Rosiglitatsoni

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitatsoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, jotka on identifioitu yhteenvedosta, joka koski kliinisiä tutkimuksia, joissa on ollut mukana yli 5000 rosiglitatsonihoitoa saanutta potilasta. Jokaisen elinjärjestelmän kohdalla haittavaikutukset esitetään taulukossa rosiglitatsonimonoterapiahoitomallin pienenevän frekvenssin mukaisesti. Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten frekvenssit rosigitatsonin kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen frekvenssi hoitomallin mukaan		
	Rosigitatsoni-monoterapia	Rosigitatsoni + metformiini	Rosigitatsoni + metformiini + sulfonyyliurea
Veri ja imukudos			
anemia	yleinen	yleinen	yleinen
granulosytopenia			yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
hyperkolesterolemia ¹	yleinen	yleinen	yleinen
hypertriglyseridemia	yleinen		
hyperlipidemia	yleinen	yleinen	yleinen
painonnousu	yleinen	yleinen	yleinen
lisääntynyt ruokahalu	yleinen		
hypoglykemia		yleinen	hyvin yleinen
Hermosto			
huimaus*		yleinen	
päänsärky*			yleinen
Sydän			
sydämen vajaatoiminta ²		yleinen	yleinen
sydäniskemia ³ *	yleinen	yleinen	yleinen
Ruoansulatuselimistö			
ummetus	yleinen	yleinen	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
luunmurtumat ⁴	yleinen	yleinen	
lihassärky*			yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
turvotus	yleinen	yleinen	hyvin yleinen

* Näiden haittojen frekvenssiluokka kliinisten tutkimusten plaseboryhmässä on 'yleinen'.

¹ Hyperkolesterolemiaa ilmoitettiin esiintyneen jopa 5,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin rosigitatsonilla (monoterapia, kaksois- tai kolmoishoito). Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot liittyivät sekä LDL-kolesterolin että HDL-kolesterolin nousuun, mutta kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde ei muuttunut tai parani pitkäaikaistutkimuksissa. Kaiken kaikkiaan nämä muutokset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia eivätkä yleensä vaatineet hoidon keskeyttämistä.

² Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuuden on todettu lisääntyneen, kun rosigitatsoni on lisätty sulfonyyliureahoitoon (joko kaksois- tai kolmoishoito). Vajaatoimintaa esiintyi useammin rosigitatsoniannoksella 8 mg verrattuna 4 mg:n annokseen (päivittäinen kokonaisannos). Vajaatoiminnan insidenssi oraalaisella kolmoishoidolla oli 1,4 % pääasiallisessa kaksoissokkotutkimuksessa verrattuna 0,4 %:iin kaksoishoidolla metformiini plus sulfonyyliurea. Sydämen vajaatoimintaa ilmeni 2,4 %:lla yhdistelmähoidossa insuliinin kanssa (rosigitatsoni yhdistettynä meneillään olevaan insuliinihoitoon) verrattuna 1,1 %:iin insuliinihoidolla yksinään.

Sydämen vajaatoimintapotilaille (NYHA-luokat I-II) tehty plasebo-kontrolloitu yhden vuoden tutkimus osoitti vajaatoiminnan pahenemista tai mahdollista pahenemista 6,4 %:lla rosiglitatsonilla hoidetuista potilaista verrattuna 3,5 %:iin plasebolla hoidetuista potilaista.

³ Retrospektiivinen analyysi yhdistetystä 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen aineistosta osoitti, että tyypillisesti sydämen iskemiaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi ryhmissä, joilla rosiglitatsoni sisältyi hoitoon (2,00 %) kuin vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa saavissa ryhmissä (1,53 %) [riskisuhde 1,30 (95 % CI 1,004-1,69)]. Riski suureni, kun rosiglitatsoni lisättiin meneillään olevaan insuliinihoitoon. Riski oli suurempi myös potilailla, jotka saivat nitraatteja iskeemiseen sydäntautiin. Retrospektiivistä analyysiä päivitettiin tiedoilla 10 lisätutkimuksesta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit, mutta eivät olleet saatavilla alkuperäisen analyysin aikaan. Sydänlihaksen iskemiaan tyypillisesti liitettävien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ryhmiä, joilla rosiglitatsoni sisältyi hoitoon (2,21 %) ryhmiin, jotka saivat vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa (2,08 %) [riskisuhde 1,098 (95 % CI 0,809-1,354)]. Prospektiivisessä kardiovaskulaarisessa päätetapahtumatutkimuksessa (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta) ensisijaisten päätetapahtumien, kardiovaskulaarisen kuoleman tai sairaalaanoton, esiintyvyys oli sama rosiglitatsoni- ja aktiivivertailuryhmissä [riskisuhde 0,99 (95 % CI 0,85-1,16)]. Kahdessa muussa pitkäaikaisessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (9620 potilasta, tutkimuksen kesto yli 3 vuotta molemmissa tutkimuksissa), jossa rosiglitatsonia verrattiin muutamiin muihin hyväksytyihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai plaseboon, sydäniskemian mahdollista riskiä ei ole voitu vahvistaa eikä sulkea pois. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydäniskemian vaarasta ovat riittämättömät.

⁴ Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonia käytävillä potilailla, erityisesti naispotilailla. Monoterapiatutkimuksessa luunmurtumien ilmaantuvuus naisilla oli 9,3 % rosiglitatsoniryhmässä (2,7 potilasta 100 potilasvuotta kohti), 5,1 % metformiiniiryhmässä (1,5 potilasta 100 potilasvuotta kohti) ja 3,5 % glibenklamidiryhmässä (1,3 potilasta 100 potilasvuotta kohti). Toisessa pitkäaikaisessa tutkimuksessa havaittiin luunmurtumien ilmaantuvuuden suureneminen yhdistetyssä rosiglitatsoniryhmässä verrattuna aktiivivertailuryhmään [8,3 % vs 5,3 %, riskisuhde 1,57 (95 % CI 1,26-1,97)]. Murtumariski näytti olevan suurempi naisilla verrattuna vertailuryhmään [11,5 % vs 6,3 %, riskisuhde 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)], kuin miehillä verrattuna vertailuryhmään [5,3 % vs 4,3 %, riskisuhde 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Lisätietoa tarvitaan, jotta voidaan arvioida, suureneeko murtumariski miehillä pitkäaikaisessa seurannassa. Murtumista suurin osa oli raporttien mukaan yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa (ks. kohta 4.4).

Rosiglitatsonilla tehdyissä kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa ALAT-arvon nousu normaaliarvon ylärajaan nähden kolminkertaiseksi havaittiin samalla insidenssillä kuin plasebolla (0,2 %) ja vähäisemmäksi kuin vertailuvalmisteilla (0,5 % metformiini/sulfonyyliureat). Maksaan ja sappiteihin liittyviä haittatapahtumia oli kaikkiaan <1,5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä ja ilmaantuvuus oli plaseboa saaneilla sama.

Tietoa kliinisen käytön yhteydessä

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, jotka on todettu rosiglitatsonin kliinisen käytön yhteydessä.

Taulukko 2. Haittavaikutusten frekvenssit rosiglitatsonin kliinisen käytön yhteydessä

Haittavaikutus	Frekvenssi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
nopea ja liiallinen painonnousu	hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. Iho ja ihonalainen kudos)	
anafylaktinen reaktio	hyvin harvinainen
Silmät	
makulan turvotus	harvinainen
Sydän	
sydämen vajaatoiminta / keuhkoödeema	harvinainen
Maksa ja sappi	
maksan vajaatoiminta, joka pääasiallisesti ilmenee kohonneina maksaentsyymiarvoina ⁵	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos (ks. Immuunijärjestelmä)	
angioedeema	hyvin harvinainen
ihoreaktiot (esim. urtikaria, kutina, ihottuma)	hyvin harvinainen

⁵ Harvinaisina tapauksina on raportoitu maksaentsyymien nousuja ja heptosellulaarista toiminnanhäiriötä. Hyvin harvoin siihen on liittynyt kuolema.

Metformiini

Tietoa kliinisistä tutkimuksista sekä kliinisen käytön yhteydessä

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset elinjärjestelmän ja frekvenssin mukaan. Frekvenssiluokat perustuvat tietoon, joka on saatavilla metformiinin valmisteyhteenvedosta EU:n alueella.

Taulukko 3. Metformiinin haittavaikutusten frekvenssit, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisen käytön aikana

Haittavaikutus	Frekvenssi
Ruoansulatuselimistö	
maha-suolikanavan oireet ⁶	hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
maitohappoasidoosi	hyvin harvinainen
B12-vitamiinin puute ⁷	hyvin harvinainen
Hermosto	
metallin maku suussa	yleinen
Maksa ja sappi	
maksan toimintahäiriöt	hyvin harvinainen
hepatiitti	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
urtikaria	hyvin harvinainen
erythema	hyvin harvinainen
kutina	hyvin harvinainen

⁶ Maha-suolikanavaan kohdistuvat oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus ilmaantuvat enimmäkseen hoidon alkuvaiheessa ja häviävät itsestään useimmissa tapauksissa.

⁷ Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt alentunut B₁₂-vitamiinin imeytyminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B₁₂-vitamiinin puutteeseen (esim. megaloblastinen anemia).

4.9 Yliannostus

AVANDAMETin yliannostuksesta ei ole tietoa.

Rosiglitatsonin yliannoksesta ihmiselle on rajallisesti tietoa. Vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rosiglitatsonia on annettu enimmillään 20 mg kerta-annoksina suun kautta ja se on ollut hyvin siedetty.

Metformiinin runsas yliannos tai muut olemassa olevat maitohappoasidoosin riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Yliannostustilanteessa suositellaan asianmukaisen tukihoidon aloittamista potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi. Rosiglitatsoni toisaalta sitoutuu voimakkaasti proteiiniin, eikä poistu elimistöstä hemodialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet; ATC koodi: A10BD03.

AVANDAMETissä on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, rosiglitatsonimaleaatti ja metformiinihydrokloridi, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyyppin 2

diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Rosiglitatsonimaleaatti kuuluu tiatsolidiinidioneihin, jotka vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja metformiinihydrokloridi kuuluu biguanideihin, jotka vaikuttavat pääasiassa vähentämällä endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Rosiglitatsoni

Rosiglitatsoni on selektiivinen tuman PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma)-reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän diabeteslääke. Se alentaa verensokeria vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihasessa ja maksassa.

Rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentava vaikutus on osoitettu useissa tyyppin 2 diabeteksen eläinmalleissa. Tyyppin 2 diabeteksen eläinmalleissa rosiglitatsoni säilytti β -solufunktion, josta oli merkinä haiman saarekemassan ja insuliinin määrän lisääntyminen sekä manifestin korkean verensokeripitoisuuden kehittymisen estyminen. Rosiglitatsoni ei stimuloinut insuliinineritystä eikä aiheuttanut matalaa verensokeripitoisuutta rotalle eikä hiirelle. Päämetaboliitti (parahydroksisulfaatti) hakeutuu voimakkaasti liukoiseen ihmisen PPAR γ -reseptoriin, ja se todettiin suhteellisen potentiksi glukoosinsietotutkimuksessa liikalihavalla hiirellä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentavat vaikutukset alkavat vähitellen ja lähes maksimaalinen paastoverensokerin väheneminen on todettavissa noin 8 viikon hoidon jälkeen. Parantuneeseen verensokeripitoisuuden hallintaan liittyi glukoosiarvojen alenemista sekä paastossa että aterian jälkeen.

Rosiglitatsonin käyttöön liittyi painonnousu. Mekanistisissa tutkimuksissa on osoitettu, että painonnousu pääasiassa johtui ihonalaisen rasvan lisääntymisestä samalla kun viskeraalisen ja maksassa olevan rasvan määrä laski.

Vaikutusmekanismien mukaisesti rosiglitatsoni yhdistettynä metformiiniin alensi insuliiniresistenssiä samalla kun haiman beetasolujen toiminta paranee. Sokeritasapainon paranemiseen liittyi myös merkittävä vapaiden rasvahappojen väheneminen. Seurauksena erilaisista, mutta toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista rosiglitatsonin yhdistäminen metformiiniin vaikutti additiivisesti verensokerin hallintaan tyyppin 2 diabeetikkoja hoidettaessa.

Enimmillään kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa kerran tai kahdesti päivässä annettava rosiglitatsoni oraalisena kaksoishoitona metformiinin kanssa sai aikaan pitkäaikaisen ja pysyvän sokeritasapainon hallinnan paranemisen (FPG ja HbA_{1c}). Glukoosia alentava vaikutus oli voimakkaampi lihaviin potilaisiin. Rosiglitatsonilla kliiniset päätepidetutkimukset ovat meneillään, joten sokeritasapainon paremman hallinnan pitkäaikaishyötyä ei ole vielä osoitettu.

Aktiivikontrolloitu 24 viikon kliininen tutkimus (rosiglitatsoni ad 8 mg päivässä tai metformiini ad 2000 mg päivässä) tehtiin 197 lapsipotilaalla (iältään 10-17 vuotta), joilla oli tyyppin 2 diabetes. HbA_{1c}-arvo parani lähtötasosta tilastollisesti merkittävästi vain metformiiniiryhmässä. Rosiglitatsonin ja metformiinin välillä ei voitu osoittaa olevan eroa. Lasten rosiglitatsonihoitoon ei liittynyt uusia turvallisuusongelmia tyyppin 2 diabetesta sairastaviin aikuisiin verrattuna. Pitkään jatkuneen hoidon tehosta ja turvallisuudesta lapsipotilaille ei ole tietoja.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa rosiglitatsonia annoksilla 4-8 mg/vrk verrattiin metformiiniin (500-2000 mg/vrk) ja glibenklamidiin (2,5-15 mg/vrk), ja jossa hoito kesti 4-6 vuotta (mediaani 4 vuotta). Tutkimukseen osallistui 4351 hiljattain (≤ 3 vuoden sisällä) diagnosoitua tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla ei ollut aiempaa diabeteslääkitystä. Hoidon aloittaminen rosiglitatsonilla pienensi merkittävästi monoterapiahoidon epäonnistumisen riskiä (glukoosin paastoarvo $> 10,0$ mmol/l); 63 % verrattuna glibenklamidiin (riskisuhde 0,37; CI 0,30-0,45) ja 32 % verrattuna metformiiniin (riskisuhde 0,68; CI 0,55-0,85) tutkimuksen aikana, aina 72 hoitokuukauteen saakka. Hoidon epäonnistumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli rosiglitatsonia saaneilla potilailla 10,3 %, metformiinia saaneilla potilailla 14,8 % ja glibenklamidia saaneilla potilailla 23,3 %. Kaikkiaan 43 % potilaista rosiglitatsoniryhmässä, 47 % potilaista glibenklamidirymässä ja 42 % potilaista

metformiiniryhmässä vetäytyi pois tutkimuksesta muista syistä kuin monoterapiahoidon epäonnistumisesta johtuen. Näiden havaintojen vaikutusta sairauden etenemiseen tai mikro- tai makrovaskulaarisiin muutoksiin ei ole selvitetty (ks. kohta 4.8). Tässä tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia kyseisten hoitojen tunnettujen haittavaikutusprofiilien kanssa, mukaan lukien rosiglitatsonilla todettu jatkuva painon nousu. Lisäksi havaittiin, että rosiglitatsonihoitoa saaneilla naisilla oli suurentunut luunmurtumien ilmaantuvuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) oli laaja (4447 tutkittavaa), avoin, prospektiivinen, kontrolloitu tutkimus (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui tyyppin 2 diabetestä sairastavia potilaita, jotka olivat huonossa hoitotasapainossa metformiini- tai sulfonyyliureahoidosta huolimatta, ja jotka satunnaistettiin saamaan lisähoitona rosiglitatsonia, metformiinia tai sulfonyyliureaa. Potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 7 vuotta. Ratkaiseva ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarinen sairaalahoitoa vaativa tila (mukaan lukien sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta) tai kardiovaskulaarinen kuolema. Keskimääräiset annokset satunnaistetun hoitojakson lopussa on ilmoitettu seuraavassa taulukossa:

Satunnaistettu hoito†	Annoksen keskiarvot (keskihajonta) satunnaistetun hoitojakson lopussa
Rosiglitatsoni (peruslääkitys sulfonyyliurea tai metformiini)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyyliurea (peruslääkitys metformiini)	
Glimepiridi*	3,6 (1,8) mg
Metformiini (peruslääkitys sulfonyyliurea)	1995,5 (682,6) mg

* Vastaavat suhteelliset tehokkaat annokset (i.e. noin puolet maksimiannoksesta) muille sulfonyyliureoille (glibenklamidi ja gliklatsidi).

† Potilaat, jotka saivat määrättyä satunnaistettua hoitoa yhdessä oikean peruslääkityksen kanssa, ja joiden tiedot olivat arviointikelpoisia.

Ratkaisevien ensijaisten päätetapahtumien lukumäärässä ei havaittu eroa rosiglitatsonin (321/2220) ja vaikuttavan vertailuaineen (323/2227) välillä (riskisuhde 0,99, CI 0,85-1,16), joten etukäteen määritelty yhdenvertaisuuskriteeri 1,20 täyttyi (yhdenvertaisuus $p = 0,02$). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien riskisuhde ja luottamusväli olivat: mistä tahansa syystä johtuva kuolema (riskisuhde 0,86, CI 0,68 – 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulaarinen kuolema, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus) (riskisuhde 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulaarinen kuolema (riskisuhde 0,84, CI 0,59-1,18), akuutti sydäninfarkti (riskisuhde 1,14, CI 0,80-1,63) ja aivohalvaus (riskisuhde 0,72, CI 0,49-1,06). 18 kuukautta kestäneessä alatutkimuksessa rosiglitatsoni-lisälääkitys kaksoishoitona oli yhdenvertainen sulfonyyliurea-metformiini-yhdistelmän kanssa HbA1c-arvon alenemisen suhteen. Lopullisessa 5 vuoden tulosten analyysissä todettiin lähtötason HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,14 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitatsoni lisättiin metformiinihoitoon, ja 0,17 %:n suureneminen potilailla, joille sulfonyyliurea lisättiin metformiinihoitoon potilaiden saadessa satunnaistettua kaksoishoitoa (hoitojen välinen ero $p < 0,0001$). Lisäksi todettiin HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,24 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitatsoni lisättiin sulfonyyliureahoitoon, ja 0,10 %:n pieneneminen potilailla, joille metformiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon (hoitojen välinen ero $p = 0,0083$). Rosiglitatsonihoitoa saavien potilaiden ryhmässä todettiin merkitsevä sydämen vajaatoiminnan (kuolemaanjohtava ja ei-kuolemaanjohtava) (riskisuhde 2,10, CI 1,35-3,27) ja luunmurtumien (riskisuhde 1,57, CI 1,26-1,97) ilmaantuvuuden suureneminen vaikuttavaan vertailuaineeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kaiken kaikkiaan 564 potilasta vetäytyi kardiovaskulaarseurannasta, mikä vastasi 12,3 % rosiglitatsonihoitoa saaneista potilaista ja 13 % vertailuryhmän potilaista. Tämä menetys edusti 7,2 % potilasvuosista kardiovaskulaaritapahtumien seurannassa ja 2,0 % potilasvuosista mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman seurannassa.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva diabeteslääke, joka alentaa sekä perus- että aterian jälkeisiä sokeriarvoja plasmassa. Se ei stimuloi insuliinin eritystä, eikä tällä tavoin aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella eri tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glukogenolyysiä,
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa ja parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä,
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykokeenisynteesiä vaikuttamalla glykokeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisen glukoosin solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDLc-arvoja ja triglyseridien määrää seerumissa.

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokerin säätelyssä aikuistyyppin diabeteksessä. Tulokset osoittivat metformiinilla hoidetuilla ylipainoisilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut):

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä; metformiini ryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkkään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p=0,0023$, yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p=0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini ryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p=0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini ryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,011$), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,021$)
- Sydäninfarktitaapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiikka

AVANDAMET

Imeytyminen

AVANDAMET-tablettien annostelun jälkeen ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa rosiglitatsonin ja metformiinin imeytymisessä verrattaessa tietoja yksittäisten rosiglitatsoni- ja metformiinitablettien annostelun jälkeen saatuihin tietoihin.

Ruoalla ei ollut vaikutusta rosiglitatsonin tai metformiinin AUC-arvoihin, kun AVANDAMET annettiin terveille vapaaehtoisille. Ravinnon jälkeen C_{max} oli alhaisempi (22 % rosiglitatsonilla ja 15 % metformiinilla) ja t_{max} viivästyi (noin 1,5 h rosiglitatsonilla ja 0,5 h metformiinilla). Ruoan vaikutusta ei katsota kliinisesti merkitseväksi.

Seuraavat tiedot kuvastavat AVANDAMETin kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Rosiglitatsoni

Imeytyminen

Rosiglitatsonin absoluuttinen hyötyosuus sekä 4 että 8 mg:n oraalisen annoksen jälkeen on noin 99 %. Rosiglitatsonin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Pitoisuus plasmassa pysyy suunnilleen samassa suhteessa annokseen eri hoitoannoksia käytettäessä.

Rosiglitasonin anto ruoan kanssa ei muuttanut kokonaisaltistusta (AUC), joskin C_{\max} aleni hiukan (n. 20-28 %) ja t_{\max} piteni (n. 1,75 h) verrattuna tyhjiin mahaan otettuun annokseen. Näillä vähäisillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, eikä rosiglitasonia siksi tarvitse ottaa mihinkään tiettyyn aikaan ruokailuun nähden. Mahan pH:n nousu ei vaikuta rosiglitasonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Rosiglitasonin jakautumistilavuus on noin 14 l terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Rosiglitasoni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (n. 99,8 %:sti) eikä pitoisuus tai ikä vaikuta siihen. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) proteiiniin sitoutuminen on hyvin voimakasta (> 99,99 %).

Metabolia

Rosiglitasonin metabolia on laajaa, eikä lähtöainetta erity lainkaan muuttumattomassa muodossa. Tärkeimmät metaboliatiet ovat N-demetylaatio ja hydroksylaatio, ja tämän jälkeen tapahtuva konjugaatio sulfaatin ja glukuronihapon kanssa. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) osuutta rosiglitasonin verensokeria alentavassa vaikutuksessa ihmisen elimistössä ei ole täysin selvitetty, eikä tämän metaboliitin osallistumista vaikutukseen voida sulkea pois. Tämä ei kuitenkaan aiheuta huolta turvallisuudesta hoidettaessa kohde- ja erityisryhmiä, koska maksan toimintahäiriö on vasta-aihe ja vaiheen III kliinisisä tutkimuksissa oli mukana huomattava määrä vanhuspotilaita sekä potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että rosiglitasoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Koska rosiglitasoni ei estä merkittävästi CYP1A2-, 2A6-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A- eikä 4A- isoentsyymejä *in vitro*, merkittävät metaboliaan perustuvat yhteisvaikutukset näiden P450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Rosiglitasoni esti kohtalaisesti CYP2C8:a (IC_{50} 18 μ M) ja vähän CYP2C9:a (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (ks. kohta 4.5). Interaktiotutkimuksessa varfariinin kanssa *in vivo* todettiin, ettei rosiglitasoni vaikuta CYP2C9:n substraatteihin *in vivo*.

Eliminaatio

Rosiglitasonin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 3 l/h ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3-4 h. Merkkejä rosiglitasonin odottamattomasta kumuloitumisesta kerran tai kahdesti päivässä tapahtuvan annon yhteydessä ei ole. Tärkein poistumistie on virtsa, johon erittyy noin 2/3 annoksesta, kun taas ulosteen kautta erittyy noin 25 % annoksesta. Virtsaan tai ulosteeseen ei erity lääkettä muuttumattomassa muodossa. Radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli noin 130 h, mikä osoitti, että metaboliittien poistuminen on hyvin hidasta. Metaboliittien kertymistä plasmaan on odotettavissa jatkuvan annon yhteydessä, etenkin päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti), jonka odotetaan kertyvän 8-kertaisesti.

Erityisryhmät

Sukupuoli: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä rosiglitasonin farmakokinetiikassa ei todettu selviä eroja miesten ja naisten välillä.

Vanhuksat: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin rosiglitasonin farmakokinetiikkaan.

Lapset ja nuoret: Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 96 lapsipotilasta (ikä 10-18 vuotta ja paino 35-178 kg) osoitti, että keskimääräinen puhdistuma oli samanlainen lasten elimistössä kuin aikuistenkin elimistössä. Yksilölliset keskimääräiset puhdistumat lapsipotilaiden elimistössä olivat samaa luokkaa kuin aikuisista mitatut yksilölliset arvot. Puhdistuma näytti olevan iästä riippumaton, mutta nopeutui lapsipotilaiden painon nousun myötä.

Maksan toimintahäiriö: Potilaita, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh B) maksan toimintahäiriö, mitattu vapaan aineen C_{\max} oli 2-kertainen ja AUC 3-kertainen normaalihenkilöihin verrattuna. Potilaiden välinen vaihtelu oli suurta, ja sitoutumattoman aineen AUC vaihteli 7-kertaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilaista, joilla oli munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti ja jotka olivat pitkäaikaisessa dialyysihoidossa, ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja verrattuna terveistä mitattuun rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

T_{max} saavutetaan 2,5 h oraalisen metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveillä henkilöillä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli noin 20-30 % (ulosteissa).

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1-2 vuorokaudessa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa korkein metformiini-pitoisuus seerumissa (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi huippupitoisuus seerumissa, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 min hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen V_d asettuu välille 63-276 l.

Metabolia

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisellä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta nautitun lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

AVANDAMETillä ei ole suoritettu tutkimuksia eläimillä. Seuraavat tiedot perustuvat rosiglitatsonilla ja metformiinilla saatuihin tuloksiin yksin annettuina.

Rosiglitasoni

Eläintutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joilla voi olla merkitystä kliinisessä käytössä, olivat seuraavat: plasman volyymin lisääntyminen ja siihen liittyvä punasoluparametrien lasku ja sydämen painon nousu. Myös maksan paino, plasman ALAT (vain koiralla) ja rasvakudos lisääntyivät. Samanlaisia vaikutuksia on tavattu muiden tiatsolidiinidionien yhteydessä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rosiglitatsonin antoon rotille tiineyden loppupuolella liittyi sikiökuolemia ja sikiön kehityksen hidastumista. Lisäksi rosiglitasoni esti estradiolin ja progesteronin tuotantoa munasarjoissa ja alensi näiden hormonien pitoisuutta plasmassa, mikä vaikuttaa estrukseen/kuukautiskiertykseen ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.4).

Familiaalisen paksusuolen adenomatoottisen polypoosin eläinmallissa (FAP) rosiglitatsoniannokset, jotka olivat 200 -kertaiset farmakologisesti vaikuttavaan annokseen nähden, lisäsivät kasvainten lukumäärää paksusuolella. Tämän havainnon merkitys on tuntematon. Kuitenkin rosiglitasoni edisti erilaistumista ja mutageenisten muutosten korjaantumista ihmisen koolonkarsinomasoluissa *in vitro*.

Rosiglitasoni ei myöskään ollut genotoksinen *in vivo* ja *in vitro* tutkimussarjoissa eikä paksusuolen kasvaimista ollut näyttöä kahden jyrksijälajin elinajan tutkimuksissa.

Metformiini

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti
Hypromelloosi (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Laktoosimonohydraatti
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Rautaoksidi punainen (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Himmeä läpipainopakkaus (PVC/PVdC/aluminium). Pakkauskoot: 28, 56, 112, 336 (3x112) ja 360 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. lokakuuta 2003.

Uudistamispäivämäärä: 20. lokakuuta 2008.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Marketing Authorisation Suspended

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää rosiglitatsonimaleaattia määrän, joka vastaa 2 mg rosiglitatsonia ja metformiinihydrokloridia 1000 mg, joka vastaa 780 mg vapaata metformiiniemästä.

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää laktoosia (noin 11 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”2/1000” toisella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVANDAMET on tarkoitettu käytettäväksi erityisesti ylipainoisilla tyypin 2 diabetespotilailla:

- joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalisella metformiini-lääkityksellä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen.
- oraalisen kolmoishoidon sulfonyyliurean kanssa potilailla, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalista kaksoishoidosta huolimatta käyttäen suurinta siedettyä annosta metformiinia ja sulfonyyliureaa (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

AVANDAMET on saatavana eri vahvuisina tabletteina, joilla erilaiset annostukset voidaan toteuttaa.

Tavallinen AVANDAMETin aloitusannostus on 4 mg päivässä rosiglitatsonia plus 2000 mg päivässä metformiinihydrokloridia.

Rosiglitatsonin määrää voidaan 8 viikon kuluttua suurentaa 8 mg:aan päivässä, jos tarvitaan voimakkaampaa sokeritasapainon hallintaa. Suurin suositeltu päivittäinen annostus on AVANDAMETillä 8 mg rosiglitatsonia plus 2000 mg metformiinihydrokloridia.

AVANDAMETin päivittäinen kokonaisannos tulisi ottaa kahtena annoksena.

Rosiglitatsoniannoksen titraamista (lisättynä metformiinin optimaaliseen annokseen) voidaan harkita ennen kuin potilas siirretään AVANDAMET-lääkitykseen.

Metformiini-monoterapiasta voidaan siirtyä suoraan AVANDAMET-lääkitykseen, jos tämä on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Metformiinista johtuvat maha-suolikanavan oireet saattavat helpottua, jos AVANDAMET otetaan aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

Oraalinen kolmoishoito (rosiglitasoni, metformiini ja sulfonyyliurea) (ks. kohta 4.4)

- Potilaat, joilla on metformiini- ja sulfonyyliurealääkitys: silloin kun on tarkoituksenmukaista AVANDAMET-lääkitys voidaan aloittaa annoksella 4 mg/vrk rosiglitasonia, jolloin metformiiniannos korvaa jo otetun annoksen. Rosiglitasonin lisäys annokseen 8 mg/vrk on tehtävä varovaisesti asianmukaisen kliinisen arvion jälkeen, jolloin arvioidaan potilaan riski saada nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Potilaat, joilla on jo kolmoishoito: silloin kun on tarkoituksenmukaista AVANDAMET voi korvata jo otetut rosiglitasoni- ja metformiiniannokset.

Silloin kun on tarkoituksenmukaista, AVANDAMETiä voidaan hoidon yksinkertaistamiseksi käyttää korvaamaan rosiglitasoni ja metformiini meneillään olevassa kaksois- tai kolmoishoidossa.

Iäkkäät potilaat

Metformiini erittyy munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti AVANDAMET-lääkitystä saavilla iäkkäillä potilailla, sillä tällä potilasryhmällä on taipumusta munuaisten vajaatoimintaan. (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

AVANDAMETiä ei pidä käyttää munuaisten vajaatoiminnassa tai munuaisten toiminnanhäiriössä eli, jos S-krea-arvot ovat > 135 mikromol/l miehillä ja > 110 mikromol/l naisilla ja/tai kreatiniinin puhdistuma < 70 ml/min (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Lapset ja nuoret

AVANDAMETin käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

AVANDAMETin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita:

- joiden tiedetään olevan yliherkkiä rosiglitasonille, metformiinihydrokloridille tai jollekin tabletin apuaineelle
- joilla on tai on ollut sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association (NYHA) I-IV)
- joilla on akuutti koronaaarisyndrooma (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousuja ja ST-nousuinfarkti, NSTEMI ja STEMI) (Ks. kohta 4.4).
- joilla on akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten
 - sydämen tai hengitysteiden vajaatoimintaa
 - anamneesissa äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - shokki
- joilla on maksan vajaatoiminta
- joilla on akuutti alkoholimyrkytys tai alkoholismi (ks. kohta 4.4)
- joilla on diabeteksestä johtuva ketoasidoosi tai pre-kooma
- joilla on munuaisten vajaatoiminta tai -häiriö (esim. S-krea > 135 mikromol/l miehillä ja > 110 mikromol/l naisilla ja/tai kreatiniinin puhdistuma < 70 ml/min. (ks. kohta 4.4)
- joilla on akuutti tila, joka voi johtaa munuaisten toimintahäiriöön, kuten
 - dehydraatio
 - vakava infektio
 - shokki
 - jodipitoisten varjoaineiden suonensisäinen anto (ks. kohta 4.4)
- jotka imettävät.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava, aineenvaihdunnallinen häiriö, joka voi aiheutua metformiinin kertymisestä elimistöön. Raportoidut maitohappoasidoositapaukset ovat ensisijaisesti ilmenneet metformiinia saavilla diabetespotilailla, joilla on ollut merkittävä munuaisten vajaatoiminta

Maitohappoasidoosin insidenssiä voidaan ja pitää vähentää arvioimalla kaikki tilanteeseen liittyvät riskitekijät, kuten huonosti hoidettu diabetes, ketoosi, pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin nauttiminen, maksan vajaatoiminta ja kaikki hypoksiaa aiheuttavat potilaan sairaudet.

Diagnoosi:

Maitohappoasidoosille on ominaista asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu ja hypotermia sekä näitä seuraava kooma. Diagnostiset laboratoriolöydökset ovat veren alentunut pH, laktaattitasot yli 5 mmol/l plasmassa, lisääntynyt anioni-vaje sekä laktaatti/pyruvaatti suhteen nousu. Epäiltäessä metabolista asidoosia lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä ja potilas on toimitettava heti sairaalaan (ks. kohta 4.9).

Munuaisten toiminta

Kreatiniini-arvot on mitattava seerumista säännöllisin väliajoin, sillä metformiini erittyy munuaisten kautta:

- ainakin kerran vuodessa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta
- ainakin kaksi - neljä kertaa vuodessa vanhuksilla ja niillä potilailla, joilla S-kreatiniini-arvot ovat normaaliarvojen ylärajalla.

Munuaistoiminnan aleneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen huolellinen on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. aloitettaessa kohonneen verenpaineen hoito, diureettihoito tai NSAID-lääkitys.

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Tiatsolidiinidionit voivat aiheuttaa nesteretentiota, mikä saattaa pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita. Rosiglitatsoni voi aiheuttaa annosriippuvaista nesteretentiota. Nesteretention mahdollista osuutta painonnousuun tulee arvioida yksilöllisesti, sillä nopeaa ja liiallista painonnousua on hyvin harvoin raportoitu nesteretention löydöksenä. Kaikkia potilaita tulee seurata nesteretentioon liittyvien hättävien vaikutusten varalta, joihin kuuluu mm. painonnousu ja sydämen vajaatoiminta. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka saavat samanaikaisesti insuliinia, mutta myös sulfonyyliureahoitoa, potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski sekä potilaita, joiden sydänreservi on alentunut. AVANDAMET-hoito tulee keskeyttää, jos sydämen tilassa ilmenee heikentymistä.

AVANDAMETin käytöstä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa voi seurata lisääntynyt nesteretention riski ja sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8). Ennen kuin päätetään aloittaa AVANDAMET-hoito yhdessä sulfonyyliurean kanssa, olisi harkittava vaihtoehtoisia hoitoja. Potilaan tarkempi seuranta on suositeltavaa, jos AVANDAMETiä käytetään yhdistelmähoitona etenkin insuliinin, mutta myös sulfonyyliurean kanssa.

Sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin esiintyneen useammin myös potilailla, joilla oli anamneesissa sydämen vajaatoiminta. Turvotusta ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu useammin myös vanhuksilla ja lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta on noudatettava yli 75-vuotiailla potilailla, koska tästä ikäryhmästä on rajoitetusti kokemusta. Samanaikainen NSAID-lääkkeiden, insuliinin ja rosiglitatsonin käyttö saattaa lisätä turvotusriskiä, koska nämä kaikki aiheuttavat nesteretentiota.

Yhdistelmä insuliinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin enemmän sydämen vajaatoimintatapauksia, kun rosiglitatsonia annettiin yhdessä insuliinin kanssa. Sekä insuliiniin että rosiglitatsoniin liittyy nesteretentiota. Samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen vaaraa ja saattaisi lisätä vaaraa saada iskeeminen sydänsairaus. Insuliini tulee lisätä potilaalla jo olevaan rosiglitatsonilääkitykseen vain poikkeustapauksissa ja huolellisen valvonnan alla.

Sydänlihaksen iskemia

Retrospektiivinen analyysi 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen yhdistetystä aineistosta viittasi siihen, että rosiglitatsonihoitoon saattaa liittyä suurentunut sydänlihaksen iskeemisten tapahtumien riski. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydänlihaskemian vaarasta ovat kuitenkin riittämättömät (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista on rajoitetusti tietoa potilaista, joilla on

iskeeminen sydänsairaus ja/tai perifeerinen valtimosairaus. Siksi varotoimena rosigitatsonin käyttöä ei suositella tällaisille potilaille, erityisesti potilaille, joilla on sydänlihaskemian oireita.

Akuutti koronaarisyndrooma (ACS)

Potilaita, joilla on akuutti koronaarisyndrooma (ACS), ei ole tutkittu rosigitatsonilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Ottaen huomioon sydämen vajaatoiminnan mahdollisuus tällaisilla potilailla rosigitatsonihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on akuutti koronaritapahtuma ja hoito tulee keskeyttää akuutin vaiheen aikana (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminnan seuranta

Markkinoille tulon jälkeen rosigitatsonilla on raportoitu harvinaisissa tapauksissa maksan toiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.8). Rosigitatsonin käytöstä on niukasti kokemusta potilaista, joiden maksaentsyymit ovat koholla (ALAT >2,5 kertaa normaalin yläraja). Siksi maksaentsyymit on tarkistettava kaikilta potilailta ennen AVANDAMET-hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen perustuen kliiniseen arvioon. AVANDAMET-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymit ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin yläraja) tai joilla on muita merkkejä maksasairaudesta. Jos ALAT-arvot kohoavat > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan AVANDAMET-hoidon aikana, maksa-arvot tulee määrittää uudelleen mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot pysyvät > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, hoito tulee keskeyttää. Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, joihin voivat kuulua selittämätön pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahaluttomuus ja/tai tumma virtsa, maksaentsyymit tulee määrittää. Päätös siitä, jatketaanko potilaan hoitoa AVANDAMETillä, perustuu kliiniseen arvioon laboratoriotuloksia odottaessa. Jos keltaisuutta havaitaan, lääkehoito tulee keskeyttää.

Silmät

Kliinisen käytön yhteydessä tiatsolidiinidioneilla, myös rosigitatsonilla, on raportoitu uusia tai vaikeutuneita diabeettisia makulan turvotustapauksia, joihin on liittynyt näön heikkeneminen. Monilla näistä potilaista oli samanaikainen perifeerinen turvotus. On epäselvää, onko rosigitatsonin ja makulan turvotuksen välillä suora korrelaatio, mutta lääkäreiden tulisi ottaa makulaturvotuksen mahdollisuus huomioon, jos potilaat kertovat näön heikkenemisestä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Painonnousu

Rosigitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annosriippuvaista painonnousua, joka oli suurempaa yhteiskäytössä insuliinin kanssa. Tämän vuoksi painoa on syytä seurata säännöllisesti varsinkin kun se voi johtua nesteretentiosta, johon voi liittyä sydämen vajaatoiminta.

Anemia

Rosigitatsonihoitoon liittyy annosriippuvainen hemoglobiinitason lasku. Anemiariski on suurentunut rosigitatsonihoidon aikana, jos lähtötason hemoglobiiniarvo ennen hoidon aloittamista on pieni.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat AVANDAMETiä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla annosriippuvaisen hypoglykemian vaara. Potilaan tarkempi seuranta ja samanaikaisen lääkkeen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Leikkaukset

Koska AVANDAMET sisältää metformiinihydrokloridia, hoito tulisi keskeyttää 48 tuntia ennen suunniteltua leikkausta, johon kuuluu yleisanestesia. Lääkitystä ei yleensä tule jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia sen jälkeen.

Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tästä syystä ja koska AVANDAMET sisältää metformiinia, käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Lääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Luusto

Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonihoitoa saaneilla potilailla, erityisesti naispotilailla (ks. kohta 4.8). Murtumista suurin osa on esiintynyt yläraajoissa ja alaraajojen distaalisisissa osissa. Naisilla ilmaantuvuuden suureneminen havaittiin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen ja se säilyi pitkäaikaisessa hoidossa. Murtumariski tulisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, etenkin naispotilaita, jotka saavat rosiglitatsonia.

Muuta huomioitavaa

Premenopausaaliset naiset ovat saaneet rosiglitatsonia kliinisissä tutkimuksissa. Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu hormonaalista epätasapainoa (ks. kohta 5.3), kuukautishäiriöihin liittyviä merkittäviä haittavaikutuksia ei ole todettu. Parantuneen insuliiniherkkyyden seurauksena ovulaatio voi palautua potilaille, jotka ovat anovulatoorisia insuliiniresistenssin vuoksi. Potilaiden tulee olla tietoisia raskauden riskeistä (ks. kohta 4.6).

AVANDAMETiä tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai indusoijia (esim. rifampisiini), koska nämä vaikuttavat rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan. AVANDAMETiä tulee käyttää varoen myös, kun samanaikaisena lääkityksenä on kationi-lääkkeitä, jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini), koska nämä vaikuttavat metformiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5). Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin. AVANDAMETin annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa tai muutoksia diabetes-hoitoon on myös harkittava.

Kaikkien potilaiden tulee jatkaa ruokavaliolla, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu tasaisesti koko päivälle. Ylipainoisten potilaiden tulee jatkaa niukkaenergistä dieettiä.

Diabeteksen seurantaan kuuluvat tavanomaiset laboratoriotutkimukset pitää ottaa säännöllisin väliajoin.

AVANDAMET-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AVANDAMETillä ei ole tehty virallisia interaktiotutkimuksia. Monokomponenttien samanaikainen käyttö potilaille ei kuitenkaan ole johtanut odottamattomiin interaktioihin kliinisissä tutkimuksissa eikä laajamittaisessa kliinisessä käytössä. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisten komponenttien kohdalla (rosiglitatsoni ja metformiini).

Maitohappoasidoosin riski kasvaa akuutissa alkoholimyrkytyksessä (erityisesti paastossa, aliravitsemuksessa tai maksan vajaatoiminnassa). Tämä johtuu metformiinista (ks. kohta 4.4). Alkoholien ja alkoholipitoisten lääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Kationi-lääkkeet jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini) voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa kilpaillessaan yhteisistä munuaistubulusten kuljetusmekanismeista. Tutkimus joka tehtiin seitsemällä terveellä vapaaehtoisella osoitti, että simetidiini annoksella 400 mg kahdesti päivässä lisäsi metformiinin systeemistä altistusta (AUC) 50 %:lla ja C_{max} -arvoa 81 %:lla. Sen vuoksi sokeritasapainoa on seurattava tarkoin ja annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa ja muutoksia diabetes-hoitoon on harkittava, kun munuaisten tubulussekreetion kautta eliminoituvia kationi-lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

In vitro-tutkimuksissa on todettu, että rosiglitatsoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vain vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Annettaessa rosiglitatsonia samanaikaisesti gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) kanssa rosiglitatsonin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui. Koska annosriippuvaisten haittavaikutusten riski saattaa kasvaa,

rosiglitatsonin annoksen lasku saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Annettaessa rosiglitatsonia samanaikaisesti rifampisiin (CYP2C8:n indusoija) kanssa rosiglitatsonin pitoisuus plasmassa laski 66 %. Ei voida sulkea pois sitä, että muut indusoijat (esim. fenytoini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat myös vaikuttaa rosiglitatsonin altistukseen. Rosiglitatsonin annoksen nosto saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin.

Kliinisesti merkittäviä interaktioita CYP2C9:n substraattien tai inhibiittorien kanssa ei ole odotettavissa.

Samanaikainen käyttö oraalisten diabeteslääkkeiden glibenklamidin ja akarboosin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä interaktioita rosiglitatsonin kanssa.

Kliinisesti relevantteja interaktioita digoksiinin, CYP2C9:n substraatin varfariinin, CYP3A4:n substraattien nifedipiinin, etinyyliestradiolin tai noretindronin kanssa ei todettu rosiglitatsonin samanaikaisen antamisen jälkeen.

Suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mikä johtaa metformiinin akkumulaatioon ja maitohappoosidoosin riskiin. Metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiinihoitoa ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tarkistettu ja havaittu normaaliksi.

Kombinaatiolääkitykset, jotka vaativat varotoimia

Glukokortikoideilla (systemisesti tai paikallisesti annettuina), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen aktiviteetti. Tästä on kerrottava potilaalle ja verensokerin seuranta on tehostettava, erityisesti hoidon alussa. Antihyperglykeemisten lääkkeiden annostusta on tarvittaessa muutettava, kun edellä mainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tai kun niiden anto lopetetaan. ACE-inhibiittorit saattavat alentaa verensokeriarvoja. Myös näissä tilanteissa antihyperglykeemisten lääkkeiden annostusta on tarvittaessa muutettava, kun ACE-inhibiittoria käytetään samanaikaisesti tai kun sen anto lopetetaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Prekliinistä tai kliinistä tietoa AVANDAMETin käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole.

Rosiglitatsoni läpäisee ihmisen istukan ja sitä on todettu sikiön kudoksissa. Rosiglitatsonin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

AVANDAMETiä ei tule käyttää raskauden aikana. AVANDAMET-hoito on lopetettava jos potilas haluaa tulla raskaaksi tai on jo raskaana, ellei odotettu hyöty äidille arvioida suuremmaksi kuin sikiölle kohdistuva potentiaalinen riski.

Sekä rosiglitatsonia että metformiinia on todettu koe-eläinten maidossa. Ei tiedetä, altistaako imetys lapsen lääkelle. AVANDAMETiä ei tule käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

AVANDAMET vaikuttaa mitättömän vähän tai ei ollenkaan autolla-ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään alla AVANDAMETin molemmille komponenteille erikseen. Haittavaikutus esitetään yhdistelmävalmisteelle vain, jos sitä ei ole ilmoitettu AVANDAMETin

jommalle kummalle aineosalle tai jos se on esiintynyt korkeammalla frekvenssillä kuin mitä on ilmoitettu yksittäisen komponentin yhteydessä.

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitatsoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä. Haittavaikutusten frekvenssiluokat, jotka perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eivät välttämättä heijasta haittavaikutusten frekvenssejä normaalin kliinisen käytön aikana. Frekvenssit raportoidaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

AVANDAMET

Kaksoissokkotutkimuksista saadut tiedot vahvistavat, että samanaikaisesti annetun rosiglitatsonin ja metformiinin turvallisuusprofiili on samanlainen kuin näiden kahden lääkkeen yhdistetty haittavaikutusprofiili. Tiedot AVANDAMETistä ovat myös yhdenmukaiset tämän yhdistetyn haittavaikutusprofiilin kanssa.

Tietoa kliinisistä tutkimuksista (insuliinin lisääminen meneillään olevaan AVANDAMET-hoittoon)
Tutkimuksessa (n=322), jossa insuliini lisättiin potilaiden meneillään olevaan AVANDAMET-hoittoon, ei todettu uusia haittavaikutuksia niiden lisäksi, joita jo on todettu joko AVANDAMET-hoidon tai rosiglitatsoni-kombinaatiohoitojen yhteydessä. Kuitenkin sekä nesteen kertymiseen liittyvien haittojen että hypoglykemian riski kasvaa, kun AVANDAMETiä käytetään yhdessä insuliinin kanssa.

Rosiglitatsoni

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitatsoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, jotka on identifioitu yhteenvedosta, joka koski kliinisiä tutkimuksia, joissa on ollut mukana yli 5000 rosiglitatsonihoitoa saanutta potilasta. Jokaisen elinjärjestelmän kohdalla haittavaikutukset esitetään taulukossa rosiglitatsonimonoterapiahoitomallin pienenevän frekvenssin mukaisesti. Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten frekvenssit rosigitatsonin kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen frekvenssi hoitomallin mukaan		
	Rosigitatsoni-monoterapia	Rosigitatsoni + metformiini	Rosigitatsoni + metformiini + sulfonyyliurea
Veri ja imukudos			
anemia	yleinen	yleinen	yleinen
granulosytopenia			yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
hyperkolesterolemia ¹	yleinen	yleinen	yleinen
hypertriglyseridemia	yleinen		
hyperlipidemia	yleinen	yleinen	yleinen
painonnousu	yleinen	yleinen	yleinen
lisääntynyt ruokahalu	yleinen		
hypoglykemia		yleinen	hyvin yleinen
Hermosto			
huimaus*		yleinen	
päänsärky*			yleinen
Sydän			
sydämen vajaatoiminta ²		yleinen	yleinen
sydäniskemia ³ *	yleinen	yleinen	yleinen
Ruoansulatuselimistö			
ummetus	yleinen	yleinen	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
luunmurtumat ⁴	yleinen	yleinen	
lihassärky*			yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
turvotus	yleinen	yleinen	hyvin yleinen

* Näiden haittojen frekvenssiluokka kliinisten tutkimusten plaseboryhmässä on 'yleinen'.

¹ Hyperkolesterolemiaa ilmoitettiin esiintyneen jopa 5,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin rosigitatsonilla (monoterapia, kaksois- tai kolmoishoito). Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot liittyivät sekä LDL-kolesterolin että HDL-kolesterolin nousuun, mutta kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde ei muuttunut tai parani pitkäaikaistutkimuksissa. Kaiken kaikkiaan nämä muutokset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia eivätkä yleensä vaatineet hoidon keskeyttämistä.

² Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuuden on todettu lisääntyneen, kun rosigitatsoni on lisätty sulfonyyliureahoitoon (joko kaksois- tai kolmoishoito). Vajaatoimintaa esiintyi useammin rosigitatsoniannoksella 8 mg verrattuna 4 mg:n annokseen (päivittäinen kokonaisannos). Vajaatoiminnan insidenssi oraalaisella kolmoishoidolla oli 1,4 % pääasiallisessa kaksoissokkotutkimuksessa verrattuna 0,4 %:iin kaksoishoidolla metformiini plus sulfonyyliurea. Sydämen vajaatoimintaa ilmeni 2,4 %:lla yhdistelmähoitossa insuliinin kanssa (rosigitatsoni yhdistettynä meneillään olevaan insuliinihoitoon) verrattuna 1,1 %:iin insuliinihoitolla yksinään.

Sydämen vajaatoimintapotilaille (NYHA-luokat I-II) tehty plasebo-kontrolloitu yhden vuoden tutkimus osoitti vajaatoiminnan pahenemista tai mahdollista pahenemista 6,4 %:lla rosigitatsonilla hoidetuista potilaista verrattuna 3,5 %:iin plasebolla hoidetuista potilaista.

³ Retrospektiivinen analyysi yhdistetystä 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen aineistosta osoitti, että tyypillisesti sydämen iskemiaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi ryhmissä, joilla rosigitatsoni sisältyi hoitoon (2,00 %) kuin vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa saavissa ryhmissä (1,53 %) [riskisuhde 1,30 (95 % CI 1,004-1,69)]. Riski suureni, kun rosigitatsoni lisättiin meneillään olevaan insuliinihoitoon. Riski oli suurempi myös potilailla, jotka saivat nitraatteja iskeemiseen sydäntautiin. Retrospektiivistä analyysiä päivitettiin tiedoilla 10 lisätutkimuksesta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit, mutta eivät olleet saatavilla alkuperäisen analyysin aikaan. Sydänlihaksen iskemiaan tyypillisesti liitettävien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ryhmiä, joilla rosigitatsoni sisältyi hoitoon (2,21 %) ryhmiin, jotka saivat vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa (2,08 %) [riskisuhde 1,098 (95 % CI 0,809-1,354)]. Prospektiivisessä kardiovaskulaarisessa päätetapahtumatutkimuksessa (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta) ensisijaisten päätetapahtumien, kardiovaskulaarisen kuoleman tai sairaalaanoton, esiintyvyys oli sama rosigitatsoni- ja aktiivivertailuryhmissä [riskisuhde 0,99 (95 % CI 0,85-1,16)]. Kahdessa muussa pitkäaikaisessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (9620 potilasta, tutkimuksen kesto yli 3 vuotta molemmissa tutkimuksissa), jossa rosigitatsonia verrattiin muutamiin muihin hyväksytyihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai plaseboon, sydäniskemian mahdollista riskiä ei ole voitu vahvistaa eikä sulkea pois. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydäniskemian vaarasta ovat riittämättömät.

⁴ Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosigitatsonia käytävillä potilailla, erityisesti naispotilailla. Monoterapiatutkimuksessa luunmurtumien ilmaantuvuus naisilla oli 9,3 % rosigitatsoniryhmässä (2,7 potilasta 100 potilasvuotta kohti), 5,1 % metformiiniiryhmässä (1,5 potilasta 100 potilasvuotta kohti) ja 3,5 % glibenklamidiryhmässä (1,3 potilasta 100 potilasvuotta kohti). Toisessa pitkäaikaisessa tutkimuksessa havaittiin luunmurtumien ilmaantuvuuden suureneminen yhdistetyssä rosigitatsoniryhmässä verrattuna aktiivivertailuryhmään [8,3 % vs 5,3 %, riskisuhde 1,57 (95 % CI 1,26-1,97)]. Murtumariski näytti olevan suurempi naisilla verrattuna vertailuryhmään [11,5 % vs 6,3 %, riskisuhde 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)], kuin miehillä verrattuna vertailuryhmään [5,3 % vs 4,3 %, riskisuhde 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Lisätietoa tarvitaan, jotta voidaan arvioida, suureneeko murtumariski miehillä pitkäaikaisessa seurannassa. Murtumista suurin osa oli raporttien mukaan yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa (ks. kohta 4.4).

Rosigitatsonilla tehdyissä kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa ALAT-arvon nousu normaaliarvon ylärajaan nähden kolminkertaiseksi havaittiin samalla insidenssillä kuin plasebolla (0,2 %) ja vähäisemmäksi kuin vertailuvalmisteilla (0,5 % metformiini/sulfonyyliureat). Maksaan ja sappiteihin liittyviä haittatapahtumia oli kaikkiaan <1,5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä ja ilmaantuvuus oli plaseboa saaneilla sama.

Tietoa kliinisen käytön yhteydessä

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, jotka on todettu rosigitatsonin kliinisen käytön yhteydessä.

Taulukko 2. Haittavaikutusten frekvenssit rosiglitatsonin kliinisen käytön yhteydessä

Haittavaikutus	Frekvenssi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
nopea ja liiallinen painonnousu	hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. Iho ja ihonalainen kudos)	
anafylaktinen reaktio	hyvin harvinainen
Silmät	
makulan turvotus	harvinainen
Sydän	
sydämen vajaatoiminta / keuhkoödeema	harvinainen
Maksa ja sappi	
maksan vajaatoiminta, joka pääasiallisesti ilmenee kohonneina maksaentsyymiarvoina ⁵	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos (ks. Immuunijärjestelmä)	
angioedeema	hyvin harvinainen
ihoreaktiot (esim. urtikaria, kutina, ihottuma)	hyvin harvinainen

⁵ Harvinaisina tapauksina on raportoitu maksaentsyymien nousuja ja hepatosellulaarista toiminnanhäiriötä. Hyvin harvoin siihen on liittynyt kuolema.

Metformiini

Tietoa kliinisistä tutkimuksista sekä kliinisen käytön yhteydessä

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset elinjärjestelmän ja frekvenssin mukaan. Frekvenssiluokat perustuvat tietoon, joka on saatavilla metformiinin valmisteyhteenvedosta EU:n alueella.

Taulukko 3. Metformiinin haittavaikutusten frekvenssit, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisen käytön aikana

Haittavaikutus	Frekvenssi
Ruoansulatuselimistö	
maha-suolikanavan oireet ⁶	hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
maitohappoasidoosi	hyvin harvinainen
B12-vitamiinin puute ⁷	hyvin harvinainen
Hermosto	
metallin maku suussa	yleinen
Maksa ja sappi	
maksan toimintahäiriöt	hyvin harvinainen
hepatiitti	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
urtikaria	hyvin harvinainen
erythema	hyvin harvinainen
kutina	hyvin harvinainen

⁶ Maha-suolikanavaan kohdistuvat oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus ilmaantuvat enimmäkseen hoidon alkuvaiheessa ja häviävät itsestään useimmissa tapauksissa.

⁷ Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt alentunut B₁₂-vitamiinin imeytyminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B₁₂-vitamiinin puutteeseen (esim. megaloblastinen anemia).

4.9 Yliannostus

AVANDAMETin yliannostuksesta ei ole tietoa.

Rosiglitatsonin yliannoksesta ihmiselle on rajallisesti tietoa. Vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rosiglitatsonia on annettu enimmillään 20 mg kerta-annoksina suun kautta ja se on ollut hyvin siedetty.

Metformiinin runsas yliannos tai muut olemassa olevat maitohappoasidoosin riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Yliannostustilanteessa suositellaan asianmukaisen tukihoidon aloittamista potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi. Rosiglitatsoni toisaalta sitoutuu voimakkaasti proteiiniin, eikä poistu elimistöstä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet; ATC koodi: A10BD03.

AVANDAMETissä on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, rosiglitatsonimaleaatti ja metformiinihydrokloridi, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyyppin 2

diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Rosiglitatsonimaleaatti kuuluu tiatsolidiinidioneihin, jotka vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja metformiinihydrokloridi kuuluu biguanideihin, jotka vaikuttavat pääasiassa vähentämällä endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Rosiglitatsoni

Rosiglitatsoni on selektiivinen tuman PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma)-reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän diabeteslääke. Se alentaa verensokeria vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihasessa ja maksassa.

Rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentava vaikutus on osoitettu useissa tyyppin 2 diabeteksen eläinmalleissa. Tyyppin 2 diabeteksen eläinmalleissa rosiglitatsoni säilytti β -solufunktion, josta oli merkinä haiman saarekemassan ja insuliinin määrän lisääntyminen sekä manifestin korkean verensokeripitoisuuden kehittymisen estyminen. Rosiglitatsoni ei stimuloinut insuliinineritystä eikä aiheuttanut matalaa verensokeripitoisuutta rotalle eikä hiirelle. Päämetaboliitti (parahydroksisulfaatti) hakeutuu voimakkaasti liukoiseen ihmisen PPAR γ -reseptoriin, ja se todettiin suhteellisen potentiksi glukoosinsietotutkimuksessa liikalihavalla hiirellä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentavat vaikutukset alkavat vähitellen ja lähes maksimaalinen paastoverensokerin väheneminen on todettavissa noin 8 viikon hoidon jälkeen. Parantuneeseen verensokeripitoisuuden hallintaan liittyi glukoosiarvojen alenemista sekä paastossa että aterian jälkeen.

Rosiglitatsonin käyttöön liittyi painonnousu. Mekanistisissa tutkimuksissa on osoitettu, että painonnousu pääasiassa johtui ihonalaisen rasvan lisääntymisestä samalla kun viskeraalisen ja maksassa olevan rasvan määrä laski.

Vaikutusmekanismien mukaisesti rosiglitatsoni yhdistettynä metformiiniin alensi insuliiniresistenssiä samalla kun haiman beetasolujen toiminta paranee. Sokeritasapainon paranemiseen liittyi myös merkittävä vapaiden rasvahappojen väheneminen. Seurauksena erilaisista, mutta toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista rosiglitatsonin yhdistäminen metformiiniin vaikutti additiivisesti verensokerin hallintaan tyyppin 2 diabeetikoja hoidettaessa.

Enimmillään kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa kerran tai kahdesti päivässä annettava rosiglitatsoni oraalisena kaksoishoitona metformiinin kanssa sai aikaan pitkäaikaisen ja pysyvän sokeritasapainon hallinnan paranemisen (FPG ja HbA1c). Glukoosia alentava vaikutus oli voimakkaampi lihaviin potilaisiin. Rosiglitatsonilla kliiniset päätepidetutkimukset ovat meneillään, joten sokeritasapainon paremman hallinnan pitkäaikaishyötyä ei ole vielä osoitettu.

Aktiivikontrolloitu 24 viikon kliininen tutkimus (rosiglitatsoni ad 8 mg päivässä tai metformiini ad 2000 mg päivässä) tehtiin 197 lapsipotilaalla (iältään 10-17 vuotta), joilla oli tyyppin 2 diabetes. HbA1c-arvo parani lähtötasosta tilastollisesti merkittävästi vain metformiiniiryhmässä. Rosiglitatsonin ja metformiinin välillä ei voitu osoittaa olevan eroa. Lasten rosiglitatsonihoitoon ei liittynyt uusia turvallisuusongelmia tyyppin 2 diabetesta sairastaviin aikuisiin verrattuna. Pitkään jatkuneen hoidon tehosta ja turvallisuudesta lapsipotilaille ei ole tietoja.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa rosiglitatsonia annoksilla 4-8 mg/vrk verrattiin metformiiniin (500-2000 mg/vrk) ja glibenklamidiin (2,5-15 mg/vrk), ja jossa hoito kesti 4-6 vuotta (mediaani 4 vuotta). Tutkimukseen osallistui 4351 hiljattain (≤ 3 vuoden sisällä) diagnosoitua tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla ei ollut aiempaa diabeteslääkitystä. Hoidon aloittaminen rosiglitatsonilla pienensi merkittävästi monoterapiahoidon epäonnistumisen riskiä (glukoosin paastoarvo $> 10,0$ mmol/l); 63 % verrattuna glibenklamidiin (riskisuhde 0,37; CI 0,30-0,45) ja 32 % verrattuna metformiiniin (riskisuhde 0,68; CI 0,55-0,85) tutkimuksen aikana, aina 72 hoitokuukauteen saakka. Hoidon epäonnistumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli rosiglitatsonia saaneilla potilailla 10,3 %, metformiinia saaneilla potilailla 14,8 % ja glibenklamidia saaneilla potilailla 23,3 %. Kaikkiaan 43 % potilaista rosiglitatsoniryhmässä, 47 % potilaista glibenklamidirymässä ja 42 % potilaista

metformiiniryhmässä vetäytyi pois tutkimuksesta muista syistä kuin monoterapiahoidon epäonnistumisesta johtuen. Näiden havaintojen vaikutusta sairauden etenemiseen tai mikro- tai makrovaskulaarisiin muutoksiin ei ole selvitetty (ks. kohta 4.8). Tässä tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia kyseisten hoitojen tunnettujen haittavaikutusprofiilien kanssa, mukaan lukien rosiglitatsonilla todettu jatkuva painon nousu. Lisäksi havaittiin, että rosiglitatsonihoitoa saaneilla naisilla oli suurentunut luunmurtumien ilmaantuvuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) oli laaja (4447 tutkittavaa), avoin, prospektiivinen, kontrolloitu tutkimus (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui tyyppin 2 diabetestä sairastavia potilaita, jotka olivat huonossa hoitotasapainossa metformiini- tai sulfonyyliureahoidosta huolimatta, ja jotka satunnaistettiin saamaan lisähoitona rosiglitatsonia, metformiinia tai sulfonyyliureaa. Potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 7 vuotta. Ratkaiseva ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarinen sairaalahoitoa vaativa tila (mukaan lukien sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta) tai kardiovaskulaarinen kuolema. Keskimääräiset annokset satunnaistetun hoitojakson lopussa on ilmoitettu seuraavassa taulukossa:

Satunnaistettu hoito†	Annoksen keskiarvot (keskihajonta) satunnaistetun hoitojakson lopussa
Rosiglitatsoni (peruslääkitys sulfonyyliurea tai metformiini)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyyliurea (peruslääkitys metformiini)	
Glimepiridi*	3,6 (1,8) mg
Metformiini (peruslääkitys sulfonyyliurea)	1995,5 (682,6) mg

* Vastaavat suhteelliset tehokkaat annokset (i.e. noin puolet maksimiannoksesta) muille sulfonyyliureoille (glibenklamidi ja gliklatsidi).

† Potilaat, jotka saivat määrättyä satunnaistettua hoitoa yhdessä oikean peruslääkityksen kanssa, ja joiden tiedot olivat arviointikelpoisia.

Ratkaisevien ensijaisten päätetapahtumien lukumäärässä ei havaittu eroa rosiglitatsonin (321/2220) ja vaikuttavan vertailuaineen (323/2227) välillä (riskisuhde 0,99, CI 0,85-1,16), joten etukäteen määritelty yhdenvertaisuuskriteeri 1,20 täyttyi (yhdenvertaisuus $p = 0,02$). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien riskisuhde ja luottamusväli olivat: mistä tahansa syystä johtuva kuolema (riskisuhde 0,86, CI 0,68 – 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulaarinen kuolema, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus) (riskisuhde 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulaarinen kuolema (riskisuhde 0,84, CI 0,59-1,18), akuutti sydäninfarkti (riskisuhde 1,14, CI 0,80-1,63) ja aivohalvaus (riskisuhde 0,72, CI 0,49-1,06). 18 kuukautta kestäneessä alatutkimuksessa rosiglitatsoni-lisälääkitys kaksoishoitona oli yhdenvertainen sulfonyyliurea-metformiini-yhdistelmän kanssa HbA1c-arvon alenemisen suhteen. Lopullisessa 5 vuoden tulosten analyysissä todettiin lähtötason HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,14 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitatsoni lisättiin metformiinihoitoon, ja 0,17 %:n suureneminen potilailla, joille sulfonyyliurea lisättiin metformiinihoitoon potilaiden saadessa satunnaistettua kaksoishoitoa (hoitojen välinen ero $p < 0,0001$). Lisäksi todettiin HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,24 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitatsoni lisättiin sulfonyyliureahoitoon, ja 0,10 %:n pieneneminen potilailla, joille metformiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon (hoitojen välinen ero $p = 0,0083$). Rosiglitatsonihoitoa saavien potilaiden ryhmässä todettiin merkitsevä sydämen vajaatoiminnan (kuolemaanjohtava ja ei-kuolemaanjohtava) (riskisuhde 2,10, CI 1,35-3,27) ja luunmurtumien (riskisuhde 1,57, CI 1,26-1,97) ilmaantuvuuden suureneminen vaikuttavaan vertailuaineeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kaiken kaikkiaan 564 potilasta vetäytyi kardiovaskulaarseurannasta, mikä vastasi 12,3 % rosiglitatsonihoitoa saaneista potilaista ja 13 % vertailuryhmän potilaista. Tämä menetys edusti 7,2 % potilasvuosista kardiovaskulaaritapahtumien seurannassa ja 2,0 % potilasvuosista mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman seurannassa.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva diabeteslääke, joka alentaa sekä perus- että aterian jälkeisiä sokeriarvoja plasmassa. Se ei stimuloi insuliinin eritystä, eikä tällä tavoin aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella eri tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glukogenolyysiä,
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa ja parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä,
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykokeenisynteesiä vaikuttamalla glykokeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDLc-arvoja ja triglyseridien määrää seerumissa.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokerin säätelyssä tyyppin 2 diabetespotilailla. Tulokset osoittivat metformiinilla hoidetuilla ylipainoisilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut):

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä; metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p=0,0023$, yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p=0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p=0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,011$), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,021$)
- Sydäninfarktitaapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiikka

AVANDAMET

Imeytyminen

AVANDAMET-tablettien annostelun jälkeen ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa rosiglitatsonin ja metformiinin imeytymisessä verrattaessa tietoja yksittäisten rosiglitatsoni- ja metformiinitablettien annostelun jälkeen saatuihin tietoihin.

Ruoalla ei ollut vaikutusta rosiglitatsonin tai metformiinin AUC-arvoihin, kun AVANDAMET annettiin terveille vapaaehtoisille. Ravinnon jälkeen C_{max} oli alhaisempi (22 % rosiglitatsonilla ja 15 % metformiinilla) ja t_{max} viivästy (noin 1,5 h rosiglitatsonilla ja 0,5 h metformiinilla). Ruoan vaikutusta ei katsota kliinisesti merkitseväksi.

Seuraavat tiedot kuvastavat AVANDAMETin kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Rosiglitatsoni

Imeytyminen

Rosiglitatsonin absoluuttinen hyötyosuus sekä 4 että 8 mg:n oraalisen annoksen jälkeen on noin 99 %. Rosiglitatsonin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Pitoisuus plasmassa pysyy suunnilleen samassa suhteessa annokseen eri hoitoannoksia käytettäessä.

Rosiglitasonin anto ruoan kanssa ei muuttanut kokonaisaltistusta (AUC), joskin C_{\max} aleni hiukan (n. 20-28 %) ja t_{\max} piteni (n. 1,75 h) verrattuna tyhjään mahaan otettuun annokseen. Näillä vähäisillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, eikä rosiglitasonia siksi tarvitse ottaa mihinkään tiettyyn aikaan ruokailuun nähden. Mahan pH:n nousu ei vaikuta rosiglitasonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Rosiglitasonin jakautumistilavuus on noin 14 l terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Rosiglitasoni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (n. 99,8 %:sti) eikä pitoisuus tai ikä vaikuta siihen. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) proteiiniin sitoutuminen on hyvin voimakasta (> 99,99 %).

Metabolia

Rosiglitasonin metabolia on laajaa, eikä lähtöainetta erity lainkaan muuttumattomassa muodossa. Tärkeimmät metaboliatiet ovat N-demetylaatio ja hydroksylaatio, ja tämän jälkeen tapahtuva konjugaatio sulfaatin ja glukuronihapon kanssa. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) osuutta rosiglitasonin verensokeria alentavassa vaikutuksessa ihmisen elimistössä ei ole täysin selvitetty, eikä tämän metaboliitin osallistumista vaikutukseen voida sulkea pois. Tämä ei kuitenkaan aiheuta huolta turvallisuudesta hoidettaessa kohde- ja erityisryhmiä, koska maksan toimintahäiriö on vasta-aihe ja vaiheen III kliinisisä tutkimuksissa oli mukana huomattava määrä vanhuspotilaita sekä potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että rosiglitasoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Koska rosiglitasoni ei estä merkittävästi CYP1A2-, 2A6-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A- eikä 4A- isoentsyymejä *in vitro*, merkittävät metaboliaan perustuvat yhteisvaikutukset näiden P450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Rosiglitasoni esti kohtalaisesti CYP2C8:a (IC_{50} 18 μ M) ja vähän CYP2C9:a (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (ks. kohta 4.5). Interaktiotutkimuksessa varfariinin kanssa *in vivo* todettiin, ettei rosiglitasoni vaikuta CYP2C9:n substraatteihin *in vivo*.

Eliminaatio

Rosiglitasonin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 3 l/h ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3-4 h. Merkkejä rosiglitasonin odottamattomasta kumuloitumisesta kerran tai kahdesti päivässä tapahtuvan annon yhteydessä ei ole. Tärkein poistumistie on virtsa, johon erittyy noin 2/3 annoksesta, kun taas ulosteen kautta erittyy noin 25 % annoksesta. Virtsaan tai ulosteeseen ei erity lääkettä muuttumattomassa muodossa. Radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli noin 130 h, mikä osoitti, että metaboliittien poistuminen on hyvin hidasta. Metaboliittien kertymistä plasmaan on odotettavissa jatkuvan annon yhteydessä, etenkin päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti), jonka odotetaan kertyvän 8-kertaisesti.

Erityisryhmät

Sukupuoli: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä rosiglitasonin farmakokinetiikassa ei todettu selviä eroja miesten ja naisten välillä.

Vanhuks: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin rosiglitasonin farmakokinetiikkaan.

Lapset ja nuoret: Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 96 lapsipotilasta (ikä 10-18 vuotta ja paino 35-178 kg) osoitti, että keskimääräinen puhdistuma oli samanlainen lapsilla ja aikuisilla. Yksilölliset keskimääräiset puhdistumat lapsipotilaiden elimistössä olivat samaa luokkaa kuin aikuisista mitatut yksilölliset arvot. Puhdistuma näytti olevan iästä riippumaton, mutta nopeutui lapsipotilaiden painon nousun myötä.

Maksan toimintahäiriö: Potilaita, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh B) maksan toimintahäiriö, mitattu vapaan aineen C_{\max} oli 2-kertainen ja AUC 3-kertainen normaalihenkilöihin verrattuna. Potilaiden välinen vaihtelu oli suurta, ja sitoutumattoman aineen AUC vaihteli 7-kertaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilaista, joilla oli munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti ja jotka olivat pitkäaikaisessa dialyysihoidossa, ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja verrattuna terveistä mitattuun rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

T_{max} saavutetaan 2,5 h oraalisen metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveillä henkilöillä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli noin 20-30 % (ulosteissa).

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1-2 vuorokaudessa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa korkein metformiini-pitoisuus seerumissa (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi huippupitoisuus seerumissa, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 min hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen V_d asettuu välille 63-276 l.

Metabolia

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisellä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta nautitun lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

AVANDAMETillä ei ole suoritettu tutkimuksia eläimillä. Seuraavat tiedot perustuvat rosiglitatsonilla ja metformiinilla saatuihin tuloksiin yksin annettuina.

Rosiglitatsoni

Eläintutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joilla voi olla merkitystä kliinisessä käytössä, olivat seuraavat: plasman volyymin lisääntyminen ja siihen liittyvä punasoluparametrien lasku ja sydämen painon nousu. Myös maksan paino, plasman ALAT (vain koiralla) ja rasvakudos lisääntyivät. Samanlaisia vaikutuksia on tavattu muiden tiatsolidiinidionien yhteydessä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rosiglitatsonin antoon rotille tiineyden loppupuolella liittyi sikiökuolemia ja sikiön kehityksen hidastumista. Lisäksi rosiglitatsoni esti estradiolin ja progesteronin tuotantoa munasarjoissa ja alensi näiden hormonien pitoisuutta plasmassa, mikä vaikuttaa estrukseen/kuukautiskiertykseen ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.4).

Familiaalisen paksusuolen adenomatoottisen polypoosin eläinmallissa (FAP) rosiglitatsoniannokset, jotka olivat 200 -kertaiset farmakologisesti vaikuttavaan annokseen nähden, lisäsivät kasvainten lukumäärää paksusuolella. Tämän havainnon merkitys on tuntematon. Kuitenkin rosiglitatsoni edisti erilaistumista ja mutageenisten muutosten korjaantumista ihmisen koolonkarsinomasoluissa *in vitro*.

Rosiglitasoni ei myöskään ollut genotoksinen *in vivo* ja *in vitro* tutkimussarjoissa eikä paksusuolen kasvaimista ollut näyttöä kahden jyrksijälajin elinajan tutkimuksissa.

Metformiini

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti
Hypromelloosi (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Laktoosimonohydraatti
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Rautaoksidi keltainen (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Himmeä läpipainopakkaus (PVC/PVdC/aluminium). Pakkauskoot: 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) ja 180 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. lokakuuta 2003.

Uudistamispäivämäärä: 20. lokakuuta 2008.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Marketing Authorisation Suspended

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää rosiglitatsonimaleaattia määrän, joka vastaa 4 mg rosiglitatsonia ja metformiinihydrokloridia 1000 mg, joka vastaa 780 mg vapaata metformiiniemästä.

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää laktoosia (noin 23 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”4/1000” toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVANDAMET on tarkoitettu käytettäväksi erityisesti ylipainoisilla tyypin 2 diabetespotilailla:

- joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalisella metformiinilääkityksellä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen.
- oraalisen kolmoishoidon sulfonyyliurean kanssa potilailla, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalisesta kaksoishoidosta huolimatta käyttäen suurinta siedettyä annosta metformiinia ja sulfonyyliureaa (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

AVANDAMET on saatavana eri vahvuisina tabletteina, joilla erilaiset annostukset voidaan toteuttaa.

Tavallinen AVANDAMETin aloitusannostus on 4 mg päivässä rosiglitatsonia plus 2000 mg päivässä metformiinihydrokloridia.

Rosiglitatsonin määrää voidaan 8 viikon kuluttua suurentaa 8 mg:aan päivässä, jos tarvitaan voimakkaampaa sokeritasapainon hallintaa. Suurin suositeltu päivittäinen annostus on AVANDAMETillä 8 mg rosiglitatsonia plus 2000 mg metformiinihydrokloridia.

AVANDAMETin päivittäinen kokonaisannos tulisi ottaa kahtena annoksena.

Rosiglitasoniannoksen titraamista (lisättyä metformiinin optimaaliseen annokseen) voidaan harkita ennen kuin potilas siirretään AVANDAMET-lääkitykseen.

Metformiinimonoterapiasta voidaan siirtyä suoraan AVANDAMET-lääkitykseen, jos tämä on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Metformiinista johtuvat maha-suolikanavan oireet saattavat helpottua, jos AVANDAMET otetaan aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

Oraalinen kolmoishoito (rosiglitasoni, metformiini ja sulfonyyliurea) (ks. kohta 4.4)

- Potilaat, joilla on metformiini- ja sulfonyyliurealääkitys: silloin kun on tarkoituksenmukaista AVANDAMET-lääkitys voidaan aloittaa annoksella 4 mg/vrk rosiglitasonia, jolloin metformiiniannos korvaa jo otetun annoksen. Rosiglitasonin lisäys annokseen 8 mg/vrk on tehtävä varovaisesti asianmukaisen kliinisen arvion jälkeen, jolloin arvioidaan potilaan riski saada nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Potilaat, joilla on jo kolmoishoito: silloin kun on tarkoituksenmukaista AVANDAMET voi korvata jo otetut rosiglitasoni- ja metformiiniannokset.

Silloin kun on tarkoituksenmukaista, AVANDAMETiä voidaan hoidon yksinkertaistamiseksi käyttää korvaamaan rosiglitasoni ja metformiini meneillään olevassa kaksois- tai kolmoishoidossa.

Iäkkäät potilaat

Metformiini erittyy munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti AVANDAMET-lääkitystä saavilla iäkkäillä potilailla, sillä tällä potilasryhmällä on taipumusta munuaisten vajaatoimintaan. (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

AVANDAMETiä ei pidä käyttää munuaisten vajaatoiminnassa tai munuaisten toiminnanhäiriössä eli, jos S-krea-arvot ovat > 135 mikromol/l miehillä ja > 110 mikromol/l naisilla ja/tai kreatiniinin puhdistuma < 70 ml/min (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Lapset ja nuoret

AVANDAMETin käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

AVANDAMETin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita:

- joiden tiedetään olevan yliherkkiä rosiglitasonille, metformiinihydrokloridille tai jollekin tabletin apuaineelle
- joilla on tai on ollut sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association (NYHA) I-IV)
- joilla on akuutti koronaaarisyndrooma (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousuja ja ST-nousuinfarkti, NSTEMI ja STEMI) (ks. kohta 4.4).
- joilla on akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten
 - sydämen tai hengitysteiden vajaatoimintaa
 - anamneesissa äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - shokki
- joilla on maksan vajaatoiminta
- joilla on akuutti alkoholimyrkytys tai alkoholismi (ks. kohta 4.4)
- joilla on diabeteksestä johtuva ketoasidoosi tai pre-kooma
- joilla on munuaisten vajaatoiminta tai -häiriö (esim. S-krea > 135 mikromol/l miehillä ja > 110 mikromol/l naisilla ja/tai kreatiniinin puhdistuma < 70 ml/min. (ks. kohta 4.4)
- joilla on akuutti tila, joka voi johtaa munuaisten toimintahäiriöön, kuten
 - dehydraatio
 - vakava infektio
 - shokki
 - jodipitoisten varjoaineiden suonensisäinen anto (ks. kohta 4.4)
- jotka imettävät.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava, aineenvaihdunnallinen häiriö, joka voi aiheutua metformiinin kertymisestä elimistöön. Raportoidut maitohappoasidoositapaukset ovat ensisijaisesti ilmenneet metformiinia saavilla diabetespotilailla, joilla on ollut merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Maitohappoasidoosin insidenssiä voidaan ja pitää vähentää arvioimalla kaikki tilanteeseen liittyvät riskitekijät, kuten huonosti hoidettu diabetes, ketoosi, pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin nauttiminen, maksan vajaatoiminta ja kaikki hypoksiaa aiheuttavat potilaan sairaudet.

Diagnoosi:

Maitohappoasidoosille on ominaista asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu ja hypotermia sekä näitä seuraava kooma. Diagnostiset laboratoriolöydökset ovat veren alentunut pH, laktaattitasot yli 5 mmol/l plasmassa, lisääntynyt anioni-vaje sekä laktaatti/pyruvaatti suhteen nousu. Epäiltäessä metabolista asidoosia lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä ja potilas on toimitettava heti sairaalaan (ks. kohta 4.9).

Munuaisten toiminta

Kreatiniini-arvot on mitattava seerumista säännöllisin väliajoin, sillä metformiini erittyy munuaisten kautta:

- ainakin kerran vuodessa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta
- ainakin kaksi - neljä kertaa vuodessa vanhuksilla ja niillä potilailla, joilla S-kreatiniini-arvot ovat normaaliarvojen ylärajalla.

Munuaistoiminnan aleneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen huolellinen on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. aloitettaessa kohonneen verenpaineen hoito, diureettihoito tai NSAID-lääkitys.

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Tiatsolidiinidionit voivat aiheuttaa nesteretentiota, mikä saattaa pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita. Rosiglitatsoni voi aiheuttaa annosriippuvaista nesteretentiota. Nesteretention mahdollista osuutta painonnousuun tulee arvioida yksilöllisesti, sillä nopeaa ja liiallista painonnousua on hyvin harvoin raportoitu nesteretention löydöksenä. Kaikkia potilaita tulee seurata nesteretentioon liittyvien haittavaikutusten varalta, joihin kuuluu mm. painonnousu ja sydämen vajaatoiminta. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka saavat samanaikaisesti insuliinia, mutta myös sulfonyyliureahoitoa, potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski sekä potilaita, joiden sydänreservi on alentunut. AVANDAMET-hoito tulee keskeyttää, jos sydämen tilassa ilmenee heikentymistä.

AVANDAMETin käytöstä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa voi seurata lisääntynyt nesteretention riski ja sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8). Ennen kuin päätetään aloittaa AVANDAMET-hoito yhdessä sulfonyyliurean kanssa, olisi harkittava vaihtoehtoisia hoitoja. Potilaan tarkempi seuranta on suositeltavaa, jos AVANDAMETiä käytetään yhdistelmähoitona etenkin insuliinin, mutta myös sulfonyyliurean kanssa.

Sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin esiintyneen useammin myös potilailla, joilla oli anamneesissa sydämen vajaatoiminta. Turvotusta ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu useammin myös vanhuksilla ja lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta on noudatettava yli 75-vuotiailla potilailla, koska tästä ikäryhmästä on rajoitetusti kokemusta. Samanaikainen NSAID-lääkkeiden, insuliinin ja rosiglitatsonin käyttö saattaa lisätä turvotusriskiä, koska nämä kaikki aiheuttavat nesteretentiota.

Yhdistelmä insuliinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin enemmän sydämen vajaatoimintatapauksia, kun rosiglitatsonia annettiin yhdessä insuliinin kanssa. Sekä insuliiniin että rosiglitatsoniin liittyy nesteretentiota. Samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen vaaraa ja saattaisi lisätä vaaraa saada iskeeminen sydänsairaus. Insuliini tulee lisätä potilaalla jo olevaan rosiglitatsonilääkitykseen vain poikkeustapauksissa ja huolellisen valvonnan alla.

Sydänlihaksen iskemia

Retrospektiivinen analyysi 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen yhdistetystä aineistosta viittasi siihen, että rosiglitatsonihoitoon saattaa liittyä suurentunut sydänlihaksen iskeemisten tapahtumien riski. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydänlihaskemian vaarasta ovat kuitenkin riittämättömät (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista on rajoitetusti tietoa potilaista, joilla on

iskeeminen sydänsairaus ja/tai perifeerinen valtimosairaus. Siksi varotoimena rosigitatsonin käyttöä ei suositella tällaisille potilaille, erityisesti potilaille, joilla on sydänlihaskemian oireita.

Akuutti koronaarisyndrooma (ACS)

Potilaita, joilla on akuutti koronaarisyndrooma (ACS), ei ole tutkittu rosigitatsonilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Ottaen huomioon sydämen vajaatoiminnan mahdollisuus tällaisilla potilailla rosigitatsonihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on akuutti koronaritapahtuma ja hoito tulee keskeyttää akuutin vaiheen aikana (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminnan seuranta

Markkinoille tulon jälkeen rosigitatsonilla on raportoitu harvinaisissa tapauksissa maksan toiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.8). Rosigitatsonin käytöstä on niukasti kokemusta potilaista, joiden maksaentsyymit ovat koholla (ALAT >2,5 kertaa normaalin yläraja). Siksi maksaentsyymit on tarkistettava kaikilta potilailta ennen AVANDAMET-hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen perustuen kliiniseen arvioon. AVANDAMET-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymit ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin yläraja) tai joilla on muita merkkejä maksasairaudesta. Jos ALAT-arvot kohoavat > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan AVANDAMET-hoidon aikana, maksa-arvot tulee määrittää uudelleen mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot pysyvät > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, hoito tulee keskeyttää. Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, joihin voivat kuulua selittämätön pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahaluttomuus ja/tai tumma virtsa, maksaentsyymit tulee määrittää. Päätös siitä, jatketaanko potilaan hoitoa AVANDAMETillä, perustuu kliiniseen arvioon laboratoriotuloksia odottaessa. Jos keltaisuutta havaitaan, lääkehoito tulee keskeyttää.

Silmät

Kliinisen käytön yhteydessä tiatsolidiinidioneilla, myös rosigitatsonilla, on raportoitu uusia tai vaikeutuneita diabeettisia makulan turvotustapauksia, joihin on liittynyt näön heikkeneminen. Monilla näistä potilaista oli samanaikainen perifeerinen turvotus. On epäselvää, onko rosigitatsonin ja makulan turvotuksen välillä suora korrelaatio, mutta lääkäreiden tulisi ottaa makulaturvotuksen mahdollisuus huomioon, jos potilaat kertovat näön heikkenemisestä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Painonnousu

Rosigitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annosriippuvaista painonnousua, joka oli suurempaa yhteiskäytössä insuliinin kanssa. Tämän vuoksi painoa on syytä seurata säännöllisesti varsinkin kun se voi johtua nesteretentiosta, johon voi liittyä sydämen vajaatoiminta.

Anemia

Rosigitatsonihoitoon liittyy annosriippuvainen hemoglobiinitason lasku. Anemiariski on suurentunut rosigitatsonihoidon aikana, jos lähtötason hemoglobiiniarvo ennen hoidon aloittamista on pieni.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat AVANDAMETiä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla annosriippuvaisen hypoglykemian vaara. Potilaan tarkempi seuranta ja samanaikaisen lääkkeen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Leikkaukset

Koska AVANDAMET sisältää metformiinihydrokloridia, hoito tulisi keskeyttää 48 tuntia ennen suunniteltua leikkausta, johon kuuluu yleisanestesia. Lääkitystä ei yleensä tule jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia sen jälkeen.

Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tästä syystä ja koska AVANDAMET sisältää metformiinia, käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Lääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Luusto

Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonihoitoa saaneilla potilailla, erityisesti naispotilailla (ks. kohta 4.8). Murtumista suurin osa on esiintynyt yläraajoissa ja alaraajojen distaalisisissa osissa. Naisilla ilmaantuvuuden suureneminen havaittiin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen ja se säilyi pitkäaikaisessa hoidossa. Murtumariski tulisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, etenkin naispotilaita, jotka saavat rosiglitatsonia.

Muuta huomioitavaa

Premenopausaaliset naiset ovat saaneet rosiglitatsonia kliinisissä tutkimuksissa. Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu hormonaalista epätasapainoa (ks. kohta 5.3), kuukautishäiriöihin liittyviä merkittäviä haittavaikutuksia ei ole todettu. Parantuneen insuliiniherkkyyden seurauksena ovulaatio voi palautua potilaille, jotka ovat anovulatoorisia insuliiniresistenssin vuoksi. Potilaiden tulee olla tietoisia raskauden riskeistä (ks. kohta 4.6).

AVANDAMETiä tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai indusoijia (esim. rifampisiini), koska nämä vaikuttavat rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan. AVANDAMETiä tulee käyttää varoen myös, kun samanaikaisena lääkityksenä on kationi-lääkkeitä, jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini), koska nämä vaikuttavat metformiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5). Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin. AVANDAMETin annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa tai muutoksia diabetes-hoitoon on myös harkittava.

Kaikkien potilaiden tulee jatkaa ruokavaliolla, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu tasaisesti koko päivälle. Ylipainoisten potilaiden tulee jatkaa niukkaenergistä dieettiä.

Diabeteksen seurantaan kuuluvat tavanomaiset laboratoriotutkimukset pitää ottaa säännöllisin väliajoin.

AVANDAMET-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AVANDAMETillä ei ole tehty virallisia interaktiotutkimuksia. Monokomponenttien samanaikainen käyttö potilaille ei kuitenkaan ole johtanut odottamattomiin interaktioihin kliinisissä tutkimuksissa eikä laajamittaisessa kliinisessä käytössä. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisten komponenttien kohdalla (rosiglitatsoni ja metformiini).

Maitohapposidoosin riski kasvaa akuutissa alkoholimyrkytyksessä (erityisesti paastossa, aliravitsemuksessa tai maksan vajaatoiminnassa). Tämä johtuu metformiinista (ks. kohta 4.4).

Alkoholin ja alkoholipitoisten lääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Kationi-lääkkeet jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini) voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa kilpaillessaan yhteisistä munuaistubulusten kuljetusmekanismeista. Tutkimus joka tehtiin seitsemällä terveellä vapaaehtoisella osoitti, että simetidiini annoksella 400 mg kahdesti päivässä lisäsi metformiinin systeemistä altistusta (AUC) 50 %:lla ja C_{max} -arvoa 81 %:lla. Sen vuoksi sokeritasapainoa on seurattava tarkoin ja annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa ja muutoksia diabetes-hoitoon on harkittava, kun munuaisten tubulussekreetion kautta eliminoituvia kationi-lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

In vitro-tutkimuksissa on todettu, että rosiglitatsoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vain vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Annettaessa rosiglitatsonia samanaikaisesti gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) kanssa rosiglitatsonin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui. Koska annosriippuvaisten haittavaikutusten riski saattaa kasvaa, rosiglitatsonin annoksen lasku saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Annettaessa rosiglitatsonia samanaikaisesti rifampisiin (CYP2C8:n indusoija) kanssa rosiglitatsonin pitoisuus plasmassa laski 66 %. Ei voida sulkea pois sitä, että muut indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat myös vaikuttaa rosiglitatsonin altistukseen. Rosiglitatsonin annoksen nosto saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin.

Kliinisesti merkittäviä interaktioita CYP2C9:n substraattien tai inhibiittorien kanssa ei ole odotettavissa.

Samanaikainen käyttö oraalisten diabeteslääkkeiden glibenklamidin ja akarboosin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä interaktioita rosiglitatsonin kanssa.

Kliinisesti relevantteja interaktioita digoksiinin, CYP2C9:n substraatin varfariinin, CYP3A4-substraattien nifedipiinin, etinyyliestradiolin tai noretindronin kanssa ei todettu rosiglitatsonin samanaikaisen antamisen jälkeen.

Suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mikä johtaa metformiinin akkumulaatioon ja maitohappoosidoosin riskiin. Metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiinihoitoa ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tarkistettu ja havaittu normaaliksi.

Kombinaatiolääkitykset, jotka vaativat varotoimia

Glukokortikoideilla (systemisesti tai paikallisesti annettuina), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen aktiviteetti. Tästä on kerrottava potilaalle ja verensokerin seuranta on tehostettava, erityisesti hoidon alussa. Antihyperglykeemisten lääkkeiden annostusta on tarvittaessa muutettava, kun edellä mainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tai kun niiden anto lopetetaan. ACE-inhibiittorit saattavat alentaa verensokeriarvoja. Myös näissä tilanteissa antihyperglykeemisten lääkkeiden annostusta on tarvittaessa muutettava, kun ACE-inhibiittoria käytetään samanaikaisesti tai kun sen anto lopetetaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Prekliinistä tai kliinistä tietoa AVANDAMETin käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole.

Rosiglitatsoni läpäisee ihmisen istukan ja sitä on todettu sikiön kudoksissa.

Rosiglitatsonin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

AVANDAMETiä ei tule käyttää raskauden aikana. AVANDAMET-hoito on lopetettava jos potilas haluaa tulla raskaaksi tai jos on jo raskaana, ellei odotettu hyöty äidille arvioida suuremmaksi kuin sikiölle kohdistuva potentiaalinen riski.

Sekä rosiglitatsonia että metformiinia on todettu koe-eläinten maidossa. Ei tiedetä, altistaako imetys lapsen lääkkeelle. AVANDAMETiä ei tule käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

AVANDAMET vaikuttaa mitättömän vähän tai ei ollenkaan autolla-ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään alla AVANDAMETin molemmille komponenteille erikseen.

Haittavaikutus esitetään yhdistelmävalmisteelle vain, jos sitä ei ole ilmoitettu AVANDAMETin jommalle kummalle aineosalle tai jos se on esiintynyt korkeammalla frekvenssillä kuin mitä on ilmoitettu yksittäisen komponentin yhteydessä.

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitatsoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä. Haittavaikutusten frekvenssiluokat, jotka perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eivät välttämättä heijasta haittavaikutusten frekvenssejä normaalin kliinisen käytön aikana. Frekvenssit raportoidaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

AVANDAMET

Kaksoissokkotutkimuksista saadut tiedot vahvistavat, että samanaikaisesti annetun rosiglitatsonin ja metformiinin turvallisuusprofiili on samanlainen kuin näiden kahden lääkkeen yhdistetty haittavaikutusprofiili. Tiedot AVANDAMETistä ovat myös yhdenmukaiset tämän yhdistetyn haittavaikutusprofiilin kanssa.

Tietoa kliinisistä tutkimuksista (insuliinin lisääminen meneillään olevaan AVANDAMET-hoittoon)
Tutkimuksessa (n=322), jossa insuliini lisättiin potilaiden meneillään olevaan AVANDAMET-hoittoon, ei todettu uusia haittavaikutuksia niiden lisäksi, joita jo on todettu joko AVANDAMET-hoidon tai rosiglitatsoni-kombinaatiohoitojen yhteydessä. Kuitenkin sekä nesteeseen kertymiseen liittyvien haittojen että hypoglykemian riski kasvaa, kun AVANDAMETiä käytetään yhdessä insuliinin kanssa.

Rosiglitatsoni

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitatsoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, jotka on identifioitu yhteenvedosta, joka koski kliinisiä tutkimuksia, joissa on ollut mukana yli 5000 rosiglitatsonihoitoa saanutta potilasta. Jokaisen elinjärjestelmän kohdalla haittavaikutukset esitetään taulukossa rosiglitatsonimonoterapiahoitomallin pienenevän frekvenssin mukaisesti. Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten frekvenssit rosigitatsonin kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen frekvenssi hoitomallin mukaan		
	Rosigitatsoni-monoterapia	Rosigitatsoni + metformiini	Rosigitatsoni + metformiini + sulfonyyliurea
Veri ja imukudos			
anemia	yleinen	yleinen	yleinen
granulosytopenia			yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
hyperkolesterolemia ¹	yleinen	yleinen	yleinen
hypertriglyseridemia	yleinen		
hyperlipidemia	yleinen	yleinen	yleinen
painonnousu	yleinen	yleinen	yleinen
lisääntynyt ruokahalu	yleinen		
hypoglykemia		yleinen	hyvin yleinen
Hermosto			
huimaus*		yleinen	
päänsärky*			yleinen
Sydän			
sydämen vajaatoiminta ²		yleinen	yleinen
sydäniskemia ³ *	yleinen	yleinen	yleinen
Ruoansulatuselimistö			
ummetus	yleinen	yleinen	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
luunmurtumat ⁴	yleinen	yleinen	
lihassärky*			yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
turvotus	yleinen	yleinen	hyvin yleinen

* Näiden haittojen frekvenssiluokka kliinisten tutkimusten plaseboryhmässä on 'yleinen'.

¹ Hyperkolesterolemiaa ilmoitettiin esiintyneen jopa 5,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin rosigitatsonilla (monoterapia, kaksois- tai kolmoishoito). Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot liittyivät sekä LDL-kolesterolin että HDL-kolesterolin nousuun, mutta kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde ei muuttunut tai parani pitkäaikaistutkimuksissa. Kaiken kaikkiaan nämä muutokset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia eivätkä yleensä vaatineet hoidon keskeyttämistä.

² Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuuden on todettu lisääntyneen, kun rosigitatsoni on lisätty sulfonyyliureahoitoon (joko kaksois- tai kolmoishoito). Vajaatoimintaa esiintyi useammin rosigitatsoniannoksella 8 mg verrattuna 4 mg:n annokseen (päivittäinen kokonaisannos). Vajaatoiminnan insidenssi oraalaisella kolmoishoidolla oli 1,4 % pääasiallisessa kaksoissokkotutkimuksessa verrattuna 0,4 %:iin kaksoishoidolla metformiini plus sulfonyyliurea. Sydämen vajaatoimintaa ilmeni 2,4 %:lla yhdistelmähoitossa insuliinin kanssa (rosigitatsoni yhdistettynä meneillään olevaan insuliinihoitoon) verrattuna 1,1 %:iin insuliinihoitolla yksinään.

Sydämen vajaatoimintapotilaille (NYHA-luokat I-II) tehty plasebo-kontrolloitu yhden vuoden tutkimus osoitti vajaatoiminnan pahenemista tai mahdollista pahenemista 6,4 %:lla rosigitatsonilla hoidetuista potilaista verrattuna 3,5 %:iin plasebolla hoidetuista potilaista.

³ Retrospektiivinen analyysi yhdistetystä 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen aineistosta osoitti, että tyypillisesti sydämen iskemiaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi ryhmissä, joilla rosigitatsoni sisältyi hoitoon (2,00 %) kuin vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa saavissa ryhmissä (1,53 %) [riskisuhde 1,30 (95 % CI 1,004-1,69)]. Riski suureni, kun rosigitatsoni lisättiin meneillään olevaan insuliinihoitoon. Riski oli suurempi myös potilailla, jotka saivat nitraatteja iskeemiseen sydäntautiin. Retrospektiivistä analyysiä päivitettiin tiedoilla 10 lisätutkimuksesta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit, mutta eivät olleet saatavilla alkuperäisen analyysin aikaan. Sydänlihaksen iskemiaan tyypillisesti liitettävien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ryhmiä, joilla rosigitatsoni sisältyi hoitoon (2,21 %) ryhmiin, jotka saivat vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa (2,08 %) [riskisuhde 1,098 (95 % CI 0,809-1,354)]. Prospektiivisessä kardiovaskulaarisessa päätetapahtumatutkimuksessa (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta) ensisijaisten päätetapahtumien, kardiovaskulaarisen kuoleman tai sairaalaanoton, esiintyvyys oli sama rosigitatsoni- ja aktiivivertailuryhmissä [riskisuhde 0,99 (95 % CI 0,85-1,16)]. Kahdessa muussa pitkäaikaisessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (9620 potilasta, tutkimuksen kesto yli 3 vuotta molemmissa tutkimuksissa), jossa rosigitatsonia verrattiin muutamiin muihin hyväksytyihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai plaseboon, sydäniskemian mahdollista riskiä ei ole voitu vahvistaa eikä sulkea pois. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydäniskemian vaarasta ovat riittämättömät.

⁴ Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosigitatsonia käytävillä potilailla, erityisesti naispotilailla. Monoterapiatutkimuksessa luunmurtumien ilmaantuvuus naisilla oli 9,3 % rosigitatsoniryhmässä (2,7 potilasta 100 potilasvuotta kohti), 5,1 % metformiiniiryhmässä (1,5 potilasta 100 potilasvuotta kohti) ja 3,5 % glibenklamidiryhmässä (1,3 potilasta 100 potilasvuotta kohti). Toisessa pitkäaikaisessa tutkimuksessa havaittiin luunmurtumien ilmaantuvuuden suureneminen yhdistetyssä rosigitatsoniryhmässä verrattuna aktiivivertailuryhmään [8,3 % vs 5,3 %, riskisuhde 1,57 (95 % CI 1,26-1,97)]. Murtumariski näytti olevan suurempi naisilla verrattuna vertailuryhmään [11,5 % vs 6,3 %, riskisuhde 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)], kuin miehillä verrattuna vertailuryhmään [5,3 % vs 4,3 %, riskisuhde 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Lisätietoa tarvitaan, jotta voidaan arvioida, suureneeko murtumariski miehillä pitkäaikaisessa seurannassa. Murtumista suurin osa oli raporttien mukaan yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa (ks. kohta 4.4).

Rosigitatsonilla tehdyissä kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa ALAT-arvon nousu normaaliarvon ylärajaan nähden kolminkertaiseksi havaittiin samalla insidenssillä kuin plasebolla (0,2 %) ja vähäisemmäksi kuin vertailuvalmisteilla (0,5 % metformiini/sulfonyyliureat). Maksaan ja sappiteihin liittyviä haittatapahtumia oli kaikkiaan <1,5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä ja ilmaantuvuus oli plaseboa saaneilla sama.

Tietoa kliinisen käytön yhteydessä

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, jotka on todettu rosigitatsonin kliinisen käytön yhteydessä.

Taulukko 2. Haittavaikutusten frekvenssit rosiglitasonin kliinisen käytön yhteydessä

Haittavaikutus	Frekvenssi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
nopea ja liiallinen painonnousu	hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. Iho ja ihonalainen kudos)	
anafylaktinen reaktio	hyvin harvinainen
Silmät	
makulan turvotus	harvinainen
Sydän	
sydämen vajaatoiminta / keuhkoödeema	harvinainen
Maksa ja sappi	
maksan vajaatoiminta, joka pääasiallisesti ilmenee kohonneina maksaentsyymiarvoina ⁵	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos (ks. Immuunijärjestelmä)	
angioedeema	hyvin harvinainen
ihoreaktiot (esim. urtikaria, kutina, ihottuma)	hyvin harvinainen

⁵ Harvinaisina tapauksina on raportoitu maksaentsyymien nousuja ja hepatosellulaarista toiminnanhäiriötä. Hyvin harvoin siihen on liittynyt kuolema.

Metformiini

Tietoa kliinisistä tutkimuksista sekä kliinisen käytön yhteydessä

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset elinjärjestelmän ja frekvenssin mukaan. Frekvenssiluokat perustuvat tietoon, joka on saatavilla metformiinin valmisteyhteenvedosta EU:n alueella.

Taulukko 3. Metformiinin haittavaikutusten frekvenssit, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisen käytön aikana

Haittavaikutus	Frekvenssi
Ruoansulatuselimistö	
maha-suolikanavan oireet ⁶	hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
maitohappoasidoosi	hyvin harvinainen
B12-vitamiinin puute ⁷	hyvin harvinainen
Hermosto	
metallin maku suussa	yleinen
Maksa ja sappi	
maksan toimintahäiriöt	hyvin harvinainen
hepatiitti	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
urtikaria	hyvin harvinainen
erythema	hyvin harvinainen
kutina	hyvin harvinainen

⁶ Maha-suolikanavaan kohdistuvat oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus ilmaantuvat enimmäkseen hoidon alkuvaiheessa ja häviävät itsestään useimmissa tapauksissa.

⁷ Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt alentunut B₁₂-vitamiinin imeytyminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B₁₂-vitamiinin puutteeseen (esim. megaloblastinen anemia).

4.9 Yliannostus

AVANDAMETin yliannostuksesta ei ole tietoa.

Rosiglitatsonin yliannoksesta ihmiselle on rajallisesti tietoa. Vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rosiglitatsonia on annettu enimmillään 20 mg kerta-annoksina suun kautta ja se on ollut hyvin siedetty.

Metformiinin runsas yliannos tai muut olemassa olevat maitohappoasidoosin riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Yliannostustilanteessa suositellaan asianmukaisen tukihoidon aloittamista potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi. Rosiglitatsoni toisaalta sitoutuu voimakkaasti proteiiniin, eikä poistu elimistöstä hemodialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet; ATC koodi: A10BD03.

AVANDAMETissä on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, rosiglitasonimaleaatti ja metformiinihydrokloridi, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyyppin 2

diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Rosiglitatsonimaleaatti kuuluu tiatsolidiinidioneihin, jotka vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja metformiinihydrokloridi kuuluu biguanideihin, jotka vaikuttavat pääasiassa vähentämällä endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Rosiglitatsoni

Rosiglitatsoni on selektiivinen tuman PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma)-reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän diabeteslääke. Se alentaa verensokeria vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihasessa ja maksassa.

Rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentava vaikutus on osoitettu useissa tyyppin 2 diabeteksen eläinmalleissa. Tyyppin 2 diabeteksen eläinmalleissa rosiglitatsoni säilytti β -solufunktion, josta oli merkinä haiman saarekemassan ja insuliinin määrän lisääntyminen sekä manifestin korkean verensokeripitoisuuden kehittymisen estyminen. Rosiglitatsoni ei stimuloinut insuliinineritystä eikä aiheuttanut matalaa verensokeripitoisuutta rotalle eikä hiirelle. Päämetaboliitti (parahydroksisulfaatti) hakeutuu voimakkaasti liukoiseen ihmisen PPAR γ -reseptoriin, ja se todettiin suhteellisen potentiksi glukoosinsietotutkimuksessa liikalihavalla hiirellä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentavat vaikutukset alkavat vähitellen ja lähes maksimaalinen paastoverensokerin väheneminen on todettavissa noin 8 viikon hoidon jälkeen. Parantuneeseen verensokeripitoisuuden hallintaan liittyi glukoosiarvojen alenemista sekä paastossa että aterian jälkeen.

Rosiglitatsonin käyttöön liittyi painonnousu. Mekanistisissa tutkimuksissa on osoitettu, että painonnousu pääasiassa johtui ihonalaisen rasvan lisääntymisestä samalla kun viskeraalisen ja maksassa olevan rasvan määrä laski.

Vaikutusmekanismien mukaisesti rosiglitatsoni yhdistettynä metformiiniin alensi insuliiniresistenssiä samalla kun haiman beetasolujen toiminta paranee. Sokeritasapainon paranemiseen liittyi myös merkittävä vapaiden rasvahappojen väheneminen. Seurauksena erilaisista, mutta toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista rosiglitatsonin yhdistäminen metformiiniin vaikutti additiivisesti verensokerin hallintaan tyyppin 2 diabeetikkoja hoidettaessa.

Enimmillään kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa kerran tai kahdesti päivässä annettava rosiglitatsoni oraalisena kaksoishoitona metformiinin kanssa sai aikaan pitkäaikaisen ja pysyvän sokeritasapainon hallinnan paranemisen (FPG ja HbA_{1c}). Glukoosia alentava vaikutus oli voimakkaampi lihaviin potilaisiin. Rosiglitatsonilla kliiniset päätepidetutkimukset ovat meneillään, joten sokeritasapainon paremman hallinnan pitkäaikaishyötyä ei ole vielä osoitettu.

Aktiivi kontrolloitu 24 viikon kliininen tutkimus (rosiglitatsoni ad 8 mg päivässä tai metformiini ad 2000 mg päivässä) tehtiin 197 lapsipotilaalla (iältään 10-17 vuotta), joilla oli tyyppin 2 diabetes. HbA_{1c}-arvo parani lähtötasosta tilastollisesti merkittävästi vain metformiiniiryhmässä. Rosiglitatsonin ja metformiinin välillä ei voitu osoittaa olevan eroa. Lasten rosiglitatsonihoitoon ei liittynyt uusia turvallisuusongelmia tyyppin 2 diabetesta sairastaviin aikuisiin verrattuna. Pitkään jatkuneen hoidon tehosta ja turvallisuudesta lapsipotilaille ei ole tietoja.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa rosiglitatsonia annoksilla 4-8 mg/vrk verrattiin metformiiniin (500-2000 mg/vrk) ja glibenklamidiin (2,5-15 mg/vrk), ja jossa hoito kesti 4-6 vuotta (mediaani 4 vuotta). Tutkimukseen osallistui 4351 hiljattain (≤ 3 vuoden sisällä) diagnosoitua tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla ei ollut aiempaa diabeteslääkitystä. Hoidon aloittaminen rosiglitatsonilla pienensi merkittävästi monoterapiahoidon epäonnistumisen riskiä (glukoosin paastoarvo $> 10,0$ mmol/l); 63 % verrattuna glibenklamidiin (riskisuhde 0,37; CI 0,30-0,45) ja 32 % verrattuna metformiiniin (riskisuhde 0,68; CI 0,55-0,85) tutkimuksen aikana, aina 72 hoitokuukauteen saakka. Hoidon epäonnistumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli rosiglitatsonia saaneilla potilailla 10,3 %, metformiinia saaneilla potilailla 14,8 % ja glibenklamidia saaneilla potilailla 23,3 %. Kaikkiaan 43 % potilaista rosiglitatsoniryhmässä, 47 % potilaista glibenklamidirymässä ja 42 % potilaista

metformiiniryhmässä vetäytyi pois tutkimuksesta muista syistä kuin monoterapiahoidon epäonnistumisesta johtuen. Näiden havaintojen vaikutusta sairauden etenemiseen tai mikro- tai makrovaskulaarisiin muutoksiin ei ole selvitetty (ks. kohta 4.8). Tässä tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia kyseisten hoitojen tunnettujen haittavaikutusprofiilien kanssa, mukaan lukien rosiglitatsonilla todettu jatkuva painon nousu. Lisäksi havaittiin, että rosiglitatsonihoitoa saaneilla naisilla oli suurentunut luunmurtumien ilmaantuvuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) oli laaja (4447 tutkittavaa), avoin, prospektiivinen, kontrolloitu tutkimus (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui tyyppin 2 diabetestä sairastavia potilaita, jotka olivat huonossa hoitotasapainossa metformiini- tai sulfonyyliureahoidosta huolimatta, ja jotka satunnaistettiin saamaan lisähoitona rosiglitatsonia, metformiinia tai sulfonyyliureaa. Potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 7 vuotta. Ratkaiseva ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarinen sairaalahoitoa vaativa tila (mukaan lukien sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta) tai kardiovaskulaarinen kuolema. Keskimääräiset annokset satunnaistetun hoitojakson lopussa on ilmoitettu seuraavassa taulukossa:

Satunnaistettu hoito†	Annoksen keskiarvot (keskihajonta) satunnaistetun hoitojakson lopussa
Rosiglitasoni (peruslääkitys sulfonyyliurea tai metformiini)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyyliurea (peruslääkitys metformiini)	
Glimepiridi*	3,6 (1,8) mg
Metformiini (peruslääkitys sulfonyyliurea)	1995,5 (682,6) mg

* Vastaavat suhteelliset tehokkaat annokset (i.e. noin puolet maksimiannoksesta) muille sulfonyyliureoille (glibenklamidi ja gliklatsidi).

† Potilaat, jotka saivat määrättyä satunnaistettua hoitoa yhdessä oikean peruslääkityksen kanssa, ja joiden tiedot olivat arviointikelpoisia.

Ratkaisevien ensijaisten päätetapahtumien lukumäärässä ei havaittu eroa rosiglitatsonin (321/2220) ja vaikuttavan vertailuaineen (323/2227) välillä (riskisuhde 0,99, CI 0,85-1,16), joten etukäteen määritelty yhdenvertaisuuskriteeri 1,20 täyttyi (yhdenvertaisuus $p = 0,02$). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien riskisuhde ja luottamusväli olivat: mistä tahansa syystä johtuva kuolema (riskisuhde 0,86, CI 0,68 – 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulaarinen kuolema, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus) (riskisuhde 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulaarinen kuolema (riskisuhde 0,84, CI 0,59-1,18), akuutti sydäninfarkti (riskisuhde 1,14, CI 0,80-1,63) ja aivohalvaus (riskisuhde 0,72, CI 0,49-1,06). 18 kuukautta kestäneessä alatutkimuksessa rosiglitasoni-lisälääkitys kaksoishoitona oli yhdenvertainen sulfonyyliurea-metformiini-yhdistelmän kanssa HbA1c-arvon alenemisen suhteen. Lopullisessa 5 vuoden tulosten analyysissä todettiin lähtötason HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,14 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitasoni lisättiin metformiinihoitoon, ja 0,17 %:n suureneminen potilailla, joille sulfonyyliurea lisättiin metformiinihoitoon potilaiden saadessa satunnaistettua kaksoishoitoa (hoitojen välinen ero $p < 0,0001$). Lisäksi todettiin HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,24 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitasoni lisättiin sulfonyyliureahoitoon, ja 0,10 %:n pieneneminen potilailla, joille metformiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon (hoitojen välinen ero $p = 0,0083$). Rosiglitatsonihoitoa saavien potilaiden ryhmässä todettiin merkitsevä sydämen vajaatoiminnan (kuolemaanjohtava ja ei-kuolemaanjohtava) (riskisuhde 2,10, CI 1,35-3,27) ja luunmurtumien (riskisuhde 1,57, CI 1,26-1,97) ilmaantuvuuden suureneminen vaikuttavaan vertailuaineeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kaiken kaikkiaan 564 potilasta vetäytyi kardiovaskulaarseurannasta, mikä vastasi 12,3 % rosiglitatsonihoitoa saaneista potilaista ja 13 % vertailuryhmän potilaista. Tämä menetys edusti 7,2 % potilasvuosista kardiovaskulaaritapahtumien seurannassa ja 2,0 % potilasvuosista mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman seurannassa.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva diabeteslääke, joka alentaa sekä perus- että aterian jälkeisiä sokeriarvoja plasmassa. Se ei stimuloi insuliinin erityystä, eikä tällä tavoin aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella eri tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glukogenolyysiä,
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa ja parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä,
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykokeenisynteesiä vaikuttamalla glykokeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDLc-arvoja ja triglyseridien määrää seerumissa.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokerin säätelyssä aikuistyyppin diabeteksessä. Tulokset osoittivat metformiinilla hoidetuilla ylipainoisilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut):

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä; metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p=0,0023$, yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p=0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p=0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,011$), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,021$)
- Sydäninfarktitaapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiikka

AVANDAMET

Imeytyminen

AVANDAMET-tablettien annostelun jälkeen ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa rosiglitatsonin ja metformiinin imeytymisessä verrattaessa tietoja yksittäisten rosiglitatsoni- ja metformiinitablettien annostelun jälkeen saatuihin tietoihin.

Ruoalla ei ollut vaikutusta rosiglitatsonin tai metformiinin AUC-arvoihin, kun AVANDAMET annettiin terveille vapaaehtoisille. Ravinnon jälkeen C_{max} oli alhaisempi (22 % rosiglitatsonilla ja 15 % metformiinilla) ja t_{max} viivästy (noin 1,5 h rosiglitatsonilla ja 0,5 h metformiinilla). Ruoan vaikutusta ei katsota kliinisesti merkitseväksi. Seuraavat tiedot kuvastavat AVANDAMETin kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Rosiglitatsoni

Imeytyminen

Rosiglitatsonin absoluuttinen hyötyosuus sekä 4 että 8 mg:n oraalisen annoksen jälkeen on noin 99 %. Rosiglitatsonin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Pitoisuus plasmassa pysyy suunnilleen samassa suhteessa annokseen eri hoitoannoksia käytettäessä.

Rosiglitatsonin anto ruoan kanssa ei muuttanut kokonaisaltistusta (AUC), joskin C_{max} aleni hiukan (n. 20-28 %) ja t_{max} piteni (n. 1,75 h) verrattuna tyhjiin mahaan otettuun annokseen. Näillä vähäisillä

muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, eikä rosigitatsonia siksi tarvitse ottaa mihinkään tiettyyn aikaan ruokailuun nähden. Mahan pH:n nousu ei vaikuta rosigitatsonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Rosigitatsonin jakautumistilavuus on noin 14 l terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Rosigitatsoni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (n. 99,8 %:sti) eikä pitoisuus tai ikä vaikuta siihen. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) proteiiniinsitoutuminen on hyvin voimakasta (> 99,99 %).

Metabolia

Rosigitatsonin metabolia on laajaa, eikä lähtöainetta erityi lainkaan muuttumattomassa muodossa. Tärkeimmät metaboliatiet ovat N-demetylaatio ja hydroksylaatio, ja tämän jälkeen tapahtuva konjugaatio sulfaatin ja glukuronihapon kanssa. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) osuutta rosigitatsonin verensokeria alentavassa vaikutuksessa ihmisen elimistössä ei ole täysin selvitetty, eikä tämän metaboliitin osallistumista vaikutukseen voida sulkea pois. Tämä ei kuitenkaan aiheuta huolta turvallisuudesta hoidettaessa kohde- ja erityisryhmiä, koska maksan toimintahäiriö on vasta-aihe ja vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa oli mukana huomattava määrä vanhuspotilaita sekä potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että rosigitatsoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Koska rosigitatsoni ei estä merkittävästi CYP1A2-, 2A6-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A- eikä 4A- isoentsyymejä *in vitro*, merkittävät metaboliaan perustuvat yhteisvaikutukset näiden P450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Rosigitatsoni esti kohtalaisesti CYP2C8:a (IC₅₀ 18 µM) ja vähän CYP2C9:a (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ks. kohta 4.5). Interaktiotutkimuksessa varfariinin kanssa *in vivo* todettiin, ettei rosigitatsoni vaikuta CYP2C9:n substraatteihin *in vivo*.

Eliminaatio

Rosigitatsonin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 3 l/h ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3-4 h. Merkkejä rosigitatsonin odottamattomasta kumuloitumisesta kerran tai kahdesti päivässä tapahtuvan annon yhteydessä ei ole. Tärkein poistumistie on virtsa, johon erittyy noin 2/3 annoksesta, kun taas ulosteen kautta erittyy noin 25 % annoksesta. Virtsaan tai ulosteeseen ei erityi lääkettä muuttumattomassa muodossa. Radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli noin 130 h, mikä osoitti, että metaboliittien poistuminen on hyvin hidasta. Metaboliittien kertymistä plasmaan on odotettavissa jatkuvan annon yhteydessä, etenkin päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti), jonka odotetaan kertyvän 8-kertaisesti.

Erityisryhmät

Sukupuoli: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä rosigitatsonin farmakokinetiikassa ei todettu selviä eroja miesten ja naisten välillä.

Vanhukset: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin rosigitatsonin farmakokinetiikkaan.

Lapset ja nuoret: Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 96 lapsipotilasta (ikä 10-18 vuotta ja paino 35-178 kg) osoitti, että keskimääräinen puhdistuma oli samanlainen lasten elimistössä kuin aikuistenkin elimistössä. Yksilölliset keskimääräiset puhdistumat lapsipotilaiden elimistössä olivat samaa luokkaa kuin aikuisista mitatut yksilölliset arvot. Puhdistuma näytti olevan iästä riippumaton, mutta nopeutui lapsipotilaiden painon nousun myötä.

Maksan toimintahäiriö: Potilaista, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh B) maksan toimintahäiriö, mitattu vapaan aineen C_{max} oli 2-kertainen ja AUC 3-kertainen normaalihenkilöihin verrattuna. Potilaiden välinen vaihtelu oli suurta, ja sitoutumattoman aineen AUC vaihteli 7-kertaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilaista, joilla oli munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti ja jotka olivat pitkäaikaisessa dialyysihoidossa, ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja verrattuna terveistä mitattuun rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

T_{max} saavutetaan 2,5 h oraalisen metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveillä henkilöillä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli noin 20-30 % (ulosteissa).

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1-2 vuorokaudessa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa korkein metformiini-pitoisuus seerumissa (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi huippupitoisuus seerumissa, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 min hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen V_d asettuu välille 63-276 l.

Metabolia

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisellä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta nautitun lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

AVANDAMETillä ei ole suoritettu tutkimuksia eläimillä. Seuraavat tiedot perustuvat rosiglitatsonilla ja metformiinilla saatuihin tuloksiin yksin annettuina.

Rosiglitasoni

Eläintutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joilla voi olla merkitystä kliinisessä käytössä, olivat seuraavat: plasman volyymin lisääntyminen ja siihen liittyvä punasoluparametrien lasku ja sydämen painon nousu. Myös maksan paino, plasman ALAT (vain koiralla) ja rasvakudos lisääntyivät. Samanlaisia vaikutuksia on tavattu muiden tiatsolidiinidionien yhteydessä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rosiglitatsonin antoon rotille tiineyden loppupuolella liittyi sikiökuolemia ja sikiön kehityksen hidastumista. Lisäksi rosiglitasoni esti estradiolin ja progesteronin tuotantoa munasarjoissa ja alensi näiden hormonien pitoisuutta plasmassa, mikä vaikuttaa estrukseen/kuukautiskiertykseen ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.4).

Familiaalisen paksusuolen adenomatoottisen polypoosin eläinmallissa (FAP) rosiglitasoniannokset, jotka olivat 200 -kertaiset farmakologisesti vaikuttavaan annokseen nähden, lisäsivät kasvainten lukumäärää paksusuolella. Tämän havainnon merkitys on tuntematon. Kuitenkin rosiglitasoni edisti erilaistumista ja mutageenisten muutosten korjaantumista ihmisen koolonkarsinomasoluissa *in vitro*.

Rosiglitasoni ei myöskään ollut genotoksinen *in vivo* ja *in vitro* tutkimussarjoissa eikä paksusuolen kasvaimista ollut näyttöä kahden jyrksijälajin elinajan tutkimuksissa.

Metformiini

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti
Hypromelloosi (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Laktoosimonohydraatti
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Rautaoksidi punainen (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Himmeä läpipainopakkaus (PVC/PVdC/aluminium). Pakkauskoot: 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) ja 180 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. lokakuuta 2003.
Uudistamispäivämäärä: 20. lokakuuta 2008.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Marketing Authorisation Suspended

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Lääkemääräystä edellyttävä lääkevalmiste

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen

• MUUT EHDOT

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että lääketurvajärjestelmä, sellaisena kuin se on kuvattu versiossa 7.2, joka on esitetty myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1. on käytössä ja toiminnassa, ennen kuin valmiste tuodaan kauppaan ja niin kauan kuin valmiste on kaupan.

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja muut lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet, kuten on sovittu riskienhallintasuunnitelman versiossa 4, joka on esitetty myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2., sekä kaikissa CHMP:n hyväksymissä riskienhallintasuunnitelman päivityksissä.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen kanssa CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden riskienhallintajärjestelmiä koskevan ohjeiston mukaisesti.

Lisäksi päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa vaikuttaa tämänhetkiseen turvallisuusspesifikaatioon, lääketurvasuunnitelmaan tai riskejä vähentäviin toimenpiteisiin
- 60 vuorokauden kuluessa siitä, kun tärkeä (lääketurva- tai riskien vähentämis-) tavoite on saavutettu
- EMEA:n pyynnöstä.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan uudistamisen jälkeen myyntiluvan haltija toimittaa turvallisuuskatsaukset vuosittain, kunnes CHMP päättää toisin.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS (JOSSA ”BLUE BOX”)
(EI KOSKE KERRANNAISPAKKAUKSIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 1 mg/500 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 500 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia
56 tablettia
112 tablettia
360 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 1 mg/500 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**NIMILIPPU (JOSSA "BLUE BOX")
VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (3x112 TABLETTIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 1 mg/500 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 500 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus, jossa on 3 pakkausta, jokaisessa 112 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/015

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 1 mg/500 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄINEN KOTELO (ILMAN ”BLUE BOXia”)
-VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (112 TABLETTIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 1 mg/500 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 500 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 tablettia
Osa kerrannaispakkausta, jossa on 3 pakkausta, jokaisessa 112 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/015

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 1 mg/500 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS (JOSSA ”BLUE BOX”)
(EI KOSKE KERRANNAISPAKKAUKSIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/500 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 500 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia
56 tablettia
112 tablettia
360 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/004 28 tablettia
EU/1/03/258/005 56 tablettia
EU/1/03/258/006 112 tablettia

EU/1/03/258/020 360 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 2 mg/500 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**NIMILIPPU (JOSSA ”BLUE BOX”)
VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (3x112 TABLETTIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/500 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 500 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus, jossa on 3 pakkausta, jokaisessa 112 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/016

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 2 mg/500 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄINEN KOTELO (ILMAN ”BLUE BOXia”)
VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (3x112 TABLETTIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/500 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 500 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 tablettia
Osa kerrannaispakkausta, jossa on 3 pakkausta, jokaisessa 112 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/016

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 2 mg/500 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS (JOSSA ”BLUE BOX”)
(EI KOSKE KERRANNAISPAKKAUKSIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
180 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 2 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NIMILIPPU (JOSSA ”BLUE BOX”)

VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (2x56 TABLETTIA, PAKATTU LÄPINÄKYVÄÄN MUOVIIN)

VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (3x56 TABLETTIA, PAKATTU KOTELOON)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitasoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg rosiglitasonia (maleaattina) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kaksoispakkaus, molemmissa 56 kalvopäällysteistä tablettia.
Kerrannaispakkaus, jossa 3 pakkausta, jokaisessa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/013, 56 tablettia, osa 112 tabletin kerrannaispakkausta
EU/1/03/258/017, 56 tablettia, osa 168 tabletin kerrannaispakkausta

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 2 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄINEN KOTELO (ILMAN ”BLUE BOXia”)
VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (56 TABLETTIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 tablettia
Kaksoispakkaus, molemmissa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

56 tablettia
Kerrannaispakkaus, jossa 3 pakkausta, jokaisessa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/013, 56 tablettia, osa 112 tabletin kerrannaispakkausta
EU/1/03/258/017, 56 tablettia, osa 168 tabletin kerrannaispakkausta

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 2 mg/1000 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS (JOSSA ”BLUE BOX”)
(EI KOSKE KERRANNAISPAKKAUKSIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg rosiglitatsonia (maleaattina) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
180 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 4 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NIMILIPPU (JOSSA ”BLUE BOX”)

VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (2x56 TABLETTIA, PAKATTU LÄPINÄKYVÄÄN MUOVIIN)

VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (3x56 TABLETTIA, PAKATTU KOTELOON)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitasoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg rosiglitasonia (maleaattina) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kaksoispakkaus, molemmissa 56 kalvopäällysteistä tablettia.
Kerrannaispakkaus, jossa 3 pakkausta, jokaisessa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/014, 56 tablettia, osa 112 tabletin kerrannaispakkausta
EU/1/03/258/018, 56 tablettia, osa 168 tabletin kerrannaispakkausta

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 4 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄINEN KOTELO (ILMAN ”BLUE BOXia”)
VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET (56 TABLETTIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitasoni/metformiini HCl

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg rosiglitasonia (maleaattina) ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisäinformaatiota saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 tablettia
Kaksoispakkaus, molemmissa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

56 tablettia
Kerrannaispakkaus, jossa 3 pakkausta, jokaisessa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/258/014, 56 tablettia, osa 112 tabletin kerrannaispakkausta
EU/1/03/258/018, 56 tablettia, osa 168 tabletin kerrannaispakkausta

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Avandamet 4 mg/1000 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletti
rosiglitatsoni/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Marketing Authorisation Suspended

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

AVANDAMET 1 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit
AVANDAMET 2 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit
AVANDAMET 2 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
AVANDAMET 4 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
rosiglitatsoni/metformiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- **Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.**
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- **Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. **Mitä Avandamet on ja mihin sitä käytetään**
2. **Ennen kuin otat Avandametiä**
3. **Miten Avandamet otetaan**
4. **Mahdolliset haittavaikutukset**
5. **Avandametin säilyttäminen**
6. **Muuta tietoa**

1. MITÄ AVANDAMET ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Avandamet-tabletit ovat yhdistelmä kahdesta eri lääkkeestä nimeltään *rosiglitatsoni* ja *metformiini*. Näitä lääkkeitä käytetään **tyypin 2 diabeteksen** hoitoon.

Henkilöt, joilla on tyypin 2 diabetes, eivät tuota riittävästi insuliinia (hormoni, joka osallistuu verensokeriarvojen hallintaan) tai tuotettu insuliini ei toimi riittävän hyvin. Rosiglitatsoni ja metformiini toimivat yhdessä ja näin elimistö hyödyntää tuotettua insuliinia paremmin ja verensokeriarvot laskevat kohti normaalia.

Avandametiä voidaan käyttää yksinään tai yhdessä sulfonyyliurean kanssa, joka on myös diabeteslääke.

2. ENNEN KUIN OTAT AVANDAMETIÄ

Jotta diabeteksesi hoito onnistuu, on tärkeää, että noudatat lääkärin antamia ruokavalio- ja elämäntapaohjeita sen lisäksi, että käytät Avandametiä.

Älä ota Avandametiä:

- **jos olet allerginen (yliherkkä) rosiglitatsonille, metformiinille tai jollekin Avandametin apuaineelle (luetteloitu kohdassa 6)**
- **jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai vakava angina pectoris, jota hoidetaan sairaalassa**
- **jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, tai on ollut sydämen vajaatoimintaa**
- **jos sinulla on vakavia hengitysvaikeuksia**
- **jos sinulla on maksasairaus**
- **jos juot runsaasti alkoholia -joko säännöllisesti tai kausiluontoisesti**
- **jos sinulla on ollut diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon kuuluu nopea painonpudotus, pahoinvointi tai oksentelu)**
- **jos sinulla on munuaissairaus**

- **jos sinulla on runsas nestevajaus tai vaikea infektio** (ks. kohta 'Käyttäessäsi Avandametiä lääkärin tulee tietää' jäljempänä tässä kohdassa 2)
- **jos sinulle on tarkoitus tehdä tiettytyyppinen röntgentutkimus, johon kuuluu laskimoon ruiskutettava varjoaine** (ks. kohta 'Käyttäessäsi Avandametiä lääkärin tulee tietää' jäljempänä tässä kohdassa 2)
- **jos imetät** (ks. kohta 'Raskaus ja imetys' jäljempänä tässä kohdassa 2).

→ **Tarkista lääkäriltä**, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua. **Älä ota Avandametiä.**

Ole erityisen varovainen Avandametin suhteen:

Avandametiä ei suositella alle 18-vuotiaille, koska turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

Jos sinulle on diagnosoitu angina pectoris (rintakipu) tai perifeerinen valtimosairaus (heikentynyt verenvirtaus jalkoihin):

→ **Tarkista asia lääkäriltä**, koska Avandamet ei ehkä sovi sinulle.

Tilanteet, joita tulee seurata

Avandamet ja muut diabeteslääkkeet voivat pahentaa tiettyjä olemassaolevia tautitiloja tai aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Sinun tulee seurata tiettyjä oireita käyttäessäsi Avandametiä voidaksesi vähentää ongelmien riskejä. Ks. kohta 'Seuraa onko sinulla merkkejä seuraavista tiloista' **kohdassa 4.**

Ovulaatio saattaa alkaa uudelleen

Naisilla, jotka ovat hedelmättömiä munasarjojen tilan vuoksi (kuten *polykystinen munasarjasyndrooma*), ovulaatio saattaa alkaa uudelleen, kun he aloittavat Avandametin käytön. Jos tämä koskee sinua, käytä sopivaa ehkäisymenetelmää välttyäksesi ei-suunnitellulta raskaudelta (ks. kohta 'Raskaus ja imetys' jäljempänä tässä kohdassa 2).

Munuaistesi toimintaa tarkistetaan

Munuaistesi toimintaa tulisi tarkistaa ainakin kerran vuodessa – useammin jos olet yli 65-vuotias tai jos munuaisesi eivät toimi normaalisti.

Käyttäessäsi Avandametiä lääkärin tulee tietää:

- **jos sinulle tulee nestevajaus** – esim. ankaran oksentelun, ripulin tai kuumeen jälkeen. Nämä voivat johtaa vakavaan nestehukkaan (*dehydraatio*). Puhu lääkärin kanssa, sillä voi olla tarpeen, että sinun on lopetettava Avandametin käyttö joksikin aikaa.
- **jos sinulle suunnitellaan yleisanestesiassa tehtävää leikkausta.** Lääkäri kehottaa sinua keskeyttämään Avandametin käytön ainakin 48 tunniksi ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen.
- **jos sinulle on tarkoitus tehdä tiettytyyppinen röntgentutkimus, johon kuuluu laskimoon ruiskutettava varjoaine.** Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan Avandametin käytön ennen röntgentutkimusta ja 48 tunniksi sen jälkeen. Lääkäri tarkistaa munuaistesi toiminnan, ennen kuin hoito aloitetaan uudestaan.

Muiden lääkkeiden käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai jos alat käyttää uusia lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös rohdosvalmisteet sekä ilman reseptiä saatavat itsehoitovalmisteet.

Tietyt lääkkeet vaikuttavat erityisen todennäköisesti verensokerin määrään:

- steroidit (käytetään **tulehdusten** hoitoon), kuten prednisoloni tai deksametasoni
- beta-2-agonistit (käytetään **astman** hoitoon), kuten salbutamoli tai salmeteroli
- diureetit (käytetään **nesteen poistoon**), kuten furosemidi tai indapamidi
- ACE-estäjät (käytetään **kohonneen verenpaineen** hoitoon), kuten enalapriili tai kaptopriili
- gemfibrosiili (käytetään **kolesterolin alentamiseen**)

- rifampisiini (käytetään **tuberkuloosin** ja muiden infektioiden hoitoon)
 - simetidiini (käytetään vähentämään **mahahapon** määrää)
- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain näistä lääkkeistä.**
Verensokerisi tarkistetaan ja Avandametin annos saattaa olla tarpeen muuttaa.

Raskaus ja imetys

- **Avandametiä ei suositella raskauden aikana.** Jos olet tai arvelet olevasi raskaana, kerro lääkärille ennen kuin otat Avandametiä.
- **Älä imetä** käyttäessäsi Avandametiä. Aineosat voivat kulkeutua rintamaitoon ja voivat siten vahingoittaa vauvaasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ei pitäisi vaikuttaa autolla-ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Avandamet sisältää laktoosia

Avandamet-tabletit sisältävät pienen määrän laktoosia. Potilaiden, jotka eivät siedä laktoosia tai joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, **ei tule ottaa tätä lääkettä.**

3. MITEN AVANDAMET OTETAAN

Ota Avandamet-tabletteja juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Älä ota suositeltua annosta enempää. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon tabletteja otetaan

Tavallinen aloitusannos on yksi yhdistelmätabletti (2 mg rosiglitasonia ja 1000 mg metformiinia) kahdesti päivässä, aamuihin ja illoin. (Voit myös ottaa tämän annoksen kahtena 1 mg/500 mg tablettina kahdesti päivässä).

Noin 8 viikon kuluttua lääkäri saattaa suurentaa annostasi. Suurin sallittu annostus on 4 mg rosiglitasonia ja 1000 mg metformiinia kahdesti päivässä. (Voit myös ottaa tämän annoksen kahtena 2 mg/500 mg tablettina kahdesti päivässä.)

Kuinka tabletit otetaan

Niele tabletit veden kanssa.

Avandamet-tabletit on paras ottaa ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen. Tämä auttaa vähentämään mahaongelmia (mm. ruoansulatusvaivoja, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia). Ota tabletit joka päivä suunnilleen samaan aikaan ja noudata lääkärin antamia ruokavalio-ohjeita.

Jos otat enemmän Avandametiä kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin kysyäksesi neuvoa.

Jos unohtat ottaa Avandametiä

Älä ota ylimääräisiä tabletteja korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota vain seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä lopeta Avandametin käyttöä

Käytä Avandametiä niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Jos lopetat Avandametin käytön, verensokerisi ei pysy hallinnassa ja voit tulla huonovointiseksi. Kerro lääkärille, jos haluat lopettaa lääkityksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Avandamet voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraa onko sinulla merkkejä seuraavista tiloista

Allergiset reaktiot: Nämä ovat hyvin harvinaisia Avandametiä käyttävillä henkilöillä. Oireina ovat:

- koholla oleva kutiava ihottuma (paukamet)
 - turvotus, joskus kasvoissa tai suussa (*angioödeema*), mikä johtaa hengitysvaikeuksiin
 - pyörtyminen
- **Ota välittömästi yhteys lääkäriin**, jos saat jonkin näistä oireista. **Lopeta Avandametin käyttö.**

Maitohappoasidoosi: Maitohapon lisääntynyt määrä veressä (*maitohappoasidoosi*) on hyvin harvinainen metformiinin aiheuttama haittavaikutus. Tämä esiintyy useimmin potilailla, joilla on vaikea munuaissairaus. Oireina ovat:

- nopea hengitys
 - kylmän olon tunne
 - mahakipu, pahoinvointi ja oksentelu
- **Ota välittömästi yhteys lääkäriin**, jos saat tällaisia oireita. **Lopeta Avandametin käyttö.**

Nesteen kertyminen ja sydämen vajaatoiminta: Avandamet voi aiheuttaa sen, että elimistösi kertyy nestettä (*nesteretentio*), mikä johtaa turvotukseen ja painon nousuun. Ylimääräinen neste elimistössä voi pahentaa joitakin sydänvaivoja tai johtaa sydämen vajaatoimintaan. Tämä on todennäköisempää, jos käytät diabeteksesi hoitoon myös muita lääkkeitä (kuten insuliinia), jos sinulla on ongelmia munuaisten kanssa tai jos olet yli 65-vuotias. **Tarkista painosi säännöllisesti; jos se nousee nopeasti, kerro siitä lääkärille.** Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat:

- hengästyneisyys, herääminen hengästyneenä yöllä
 - väsyminen helposti kevyen fyysisen aktiviteetin, kuten kävelyn, jälkeen
 - nopea painonnousu
 - turvonneet nilkat tai jalat
- **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos saat joitakin näistä oireista – joko ensimmäistä kertaa tai jos ne vaikeutuvat.

Matala verensokeri (*hypoglykemia*): Jos käytät Avandametiä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, on todennäköisempää, että verensokerisi pitoisuus voi laskea normaalirajan alapuolelle. Varhaiset matalan verensokeripitoisuuden oireet ovat:

- vapina, hikoilu, pyörtyminen
- hermostuneisuus, sydämentykytys
- nälkä

Oireiden vakavuus voi lisääntyä, johtaen sekavuuteen ja tajunnan menetykseen.

- **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos saat jonkin näistä oireista. Lääkeannostasi täytyy ehkä pienentää.

Maksaongelmat: Ennen kuin aloitat Avandametin käytön, sinulta otetaan verinäyte maksan toiminnan tarkistamiseksi. Tämä tarkistus saatetaan toistaa määräjain. Maksaongelmien oireita saattavat olla:

- pahoinvointi ja oksentelu
- mahakipu
- ruokahaluttomuus
- tumma virtsa

- **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos saat tällaisia oireita

Silmäongelmat: Verkkokalvon turvotus silmän takaosassa, mikä aiheuttaa näön hämärtymistä (*makulan turvotus*), saattaa olla diabetespotilaiden ongelma. Uusia tai vaikeutuneita makulan turvotustapauksia on esiintynyt harvoin Avandametiä ja sen kaltaisia lääkkeitä käyttävillä potilailla.

- **Keskustele lääkärin kanssa**, jos sinulla on huolta näkösi kanssa.

Luunmurtumat: Luunmurtumia saattaa esiintyä diabetespotilailla. Mahdollisuudet tällaiseen voivat olla suuremmat potilailla, erityisesti naispotilailla, jotka käyttävät rosiglitatsonia yli vuoden. Yleisimmin murtumat esiintyvät jaloissa, käsissä ja käsivarsissa.

Hyvin yleiset hättävähäikutukset

Näitä esiintyy **useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä:**

- mahakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai ruokahaluttomuus

Yleiset hättävähäikutukset

Näitä esiintyy **korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä:**

- rintakipu (*angina pectoris*)
- luunmurtumat
- verisolujen määrän väheneminen (*anemia*)
- vähäinen veren kolesterolitason nousu, veren rasva-arvojen kohoaminen
- painonnousu, lisääntynyt ruokahalu
- huimaus
- ummetus
- normaalia alhaisempi verensokeri (*hypoglykemia*)
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus (*ödeema*)
- metallin maku suussa

Harvinaiset hättävähäikutukset

Näitä esiintyy **korkeintaan yhdellä potilaalla 1000:sta:**

- nesteen kertyminen keuhkoihin (*keuhkoödeema*), joka aiheuttaa hengästyneisyyttä
- sydämen vajaatoiminta
- verkkokalvon turvotus silmän takaosassa (*makulan turvotus*)
- maksa ei toimi niin hyvin kuin pitäisi (*maksaentsyymien kohoaminen*)

Hyvin harvinaiset hättävähäikutukset

Näitä esiintyy **korkeintaan yhdellä potilaalla 10000:sta:**

- allergiset reaktiot
- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- alentuneet veren B₁₂-vitamiinin arvot
- nesteen kertymisestä johtuva nopea ja liiallinen painonnousu
- lisääntynyt veren maitohapon määrä

Jos saat hättävähäikutuksia

→ **Kerro lääkäriille tai apteekkiin**, jos jokin luetelluista hättävähäikutuksista tulee vakavaksi tai hankalaksi tai jos huomaat jonkin hättävähäikutuksen, jota ei ole mainittu tässä selosteessa.

5. AVANDAMETIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Avandametiä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä AVANDAMET sisältää

Vaikuttavat aineet ovat rosiglitatsoni ja metformiini. Avandamet-tabletteja on eri vahvuisina. Yksi tabletti sisältää joko: 1 mg rosiglitatsonia ja 500 mg metformiinia; 2 mg rosiglitatsonia ja 500 mg metformiinia; 2 mg rosiglitatsonia ja 1000 mg metformiinia tai 4 mg rosiglitatsonia ja 1000 mg metformiinia.

Muut aineet ovat:

- natriumtärkkelysglykolaatti
- hypromelloosi (E464)
- mikrokiteinen selluloosa (E460)
- laktoosimonohydraatti
- povidoni (E1201)
- magnesiumstearaatti
- titaanidioksidi (E171)
- makrogoli
- keltainen tai punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Avandamet 1 mg/500 mg tabletit ovat keltaisia. Toisella puolella on merkintä ”gsk” ja toisella ”1/500”.

Avandamet 2 mg/500 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia. Toisella puolella on merkintä ”gsk” ja toisella ”2/500”. Näitä vahvuuksia on saatavana läpipainopakkauksina, joissa on 28, 56, 112, 3 x 112 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia.

Avandamet 2 mg/1000 mg tabletit ovat keltaisia. Toisella puolella on merkintä ”gsk” ja toisella ”2/1000”.

Avandamet 4 mg/1000 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia. Toisella puolella on merkintä ”gsk” ja toisella ”4/1000”. Näitä vahvuuksia on saatavana läpipainopakkauksina, joissa on 14, 28, 56, 2x56, 3x56 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Iso-Britannia.

Valmistaja: GlaxoWellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espanja.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

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
receptcia.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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>