

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 1 mg/500 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ροσιγλιταζόνης (ως μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη) και 500 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που αντιστοιχούν σε 390 mg ελεύθερης βάσης μετφορμίνης).

Έκδοχα:

Κάθε δισκίο περιέχει λακτόζη (περίπου 6 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "1/500" στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AVANDAMET ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδιαίτερα υπέρβαρων ασθενών:

- που αδυνατούν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη μέγιστη ανεκτή δόση μόνο μετφορμίνης από το στόμα.
- σε τριπλή θεραπεία από το στόμα με σουλφονουρία, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή θεραπεία από το στόμα με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και σουλφονουρίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης δόση έναρξης του AVANDAMET είναι 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης και 2000 mg/ημέρα υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αυξηθεί έως τα 8 mg/ημέρα μετά από 8 εβδομάδες αν απαιτείται μεγαλύτερος έλεγχος της γλυκαιμίας. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του AVANDAMET είναι 8 mg ροσιγλιταζόνης και 2000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η συνολική ημερήσια δόση του AVANDAMET θα πρέπει να δίνεται σε δυο χωριστές δόσεις.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τη ροσιγλιταζόνη (που προστίθεται στην κατάλληλη δόση μετφορμίνης) θα πρέπει να γίνεται πριν ο ασθενής αλλάξει τη θεραπεία του σε AVANDAMET.

Όταν είναι κλινικά σωστό, είναι δυνατόν να εξετασθεί η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη σε AVANDAMET.

Η λήψη του AVANDAMET μαζί ή αμέσως μετά το φαγητό μπορεί να μειώσει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετφορμίνη.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα (ροσιγλιταζόνη, μετφορμίνη και σουλφονυλουρία) (βλέπε παράγραφο 4.4)

- Ασθενείς σε μετφορμίνη και σουλφονυλουρία: όπου είναι δυνατόν η έναρξη με AVANDAMET μπορεί να γίνεται με 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης με τη δόση της μετφορμίνης να αντικαθιστά αυτή που ήδη λαμβάνεται. Η αύξηση του συστατικού ροσιγλιταζόνης στα 8 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται προσεκτικά μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή σχετικά με την κατακράτηση υγρών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ασθενείς σε καθιερωμένη τριπλή θεραπεία από το στόμα: όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να αντικαταστήσει τις δόσεις ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνονται.

Όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τη συγχωρήγηση ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης σε υπάρχουσα διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα ώστε να απλοποιηθεί η θεραπεία.

Ηλικιωμένοι

Καθώς τη μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς και στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει η τάση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν AVANDAMET θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 μmol/l στους άντρες και > 110 μmol/l στις γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι

Το AVANDAMET δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Το AVANDAMET αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη, στην υδροχλωρική μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (New York Heart Association (NYHA) στάδιο I έως IV)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
 - πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου
 - καταπληξία
- ηπατική ανεπάρκεια
- οξεία μέθη από οινόπνευμα, αλκοολισμό (βλέπε παράγραφο 4.4)
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προ-κωματώδης κατάσταση
- νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 μmol/l στους άντρες και > 110 μmol/l γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.4)
- οξείες καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
 - αφυδάτωση
 - σοβαρή λοίμωξη
 - καταπληξία
 - ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών (βλέπε παράγραφο 4.4)

- γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να προκληθεί από την άθροιση μετορμίνης. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετορμίνη έχουν εμφανιστεί πρωτοπαθώς σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειωθεί με την συνεκτίμηση και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως ο ανεπαρκής έλεγχος του διαβήτη, η κετοξέωση, η παρατεταμένη νηστεία, η λήψη υπερβολικής ποσότητας οινοπνεύματος, η ηπατική ανεπάρκεια και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετίζονται με υποξία.

Διάγνωση:

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι το μειωμένο pH του αίματος, τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα πάνω από 5 mmol/l και το αυξημένο χάσμα ανιόντων και η αυξημένη αναλογία γαλακτικού / πυρουβικού. Αν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται αμέσως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, θα πρέπει να μετρώνται τακτικά τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού:

- τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού στο ανώτερο φυσιολογικό όριο και στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, για παράδειγμα κατά το ξεκίνημα μίας αντι-υπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας ή κατά την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επισπεύσει σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη κατακράτηση υγρών. Η πιθανή συμμετοχή της κατακράτησης υγρών στην αύξηση σωματικού βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση σωματικού βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα ινσουλίνη αλλά και θεραπεία με σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι που διαθέτουν μειωμένες καρδιακές εφεδρείες, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα που να οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας. Το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση της καρδιολογικής κατάστασης.

Η χρήση του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένους κινδύνους κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η απόφαση για έναρξη χορήγησης του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση χρήσης εναλλακτικών θεραπειών. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή εάν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, ειδικά με ινσουλίνη, αλλά επίσης και με σουλφονυλουρία.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί επίσης συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας· οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί επίσης πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή σε

ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα ΜΣΑΦ, η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη όλα σχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η ινσουλίνη θα πρέπει να προστίθεται μόνο σε προϋπάρχουσα αγωγή με ροσιγλιταζόνη σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή επιτήρηση.

Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από το σύνολο 42 βραχυχρόνιων κλινικών μελετών έδειξε ότι η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, στο σύνολο τους τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου ροσιγλιταζόνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά είναι περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Συνεπώς, προληπτικά, η χρήση της ροσιγλιταζόνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με συμπτώματα ισχαιμικού μυοκαρδίου.

Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ένα ΟΣΣ δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ροσιγλιταζόνη. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς, η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει επομένως να δοθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν και θα πρέπει να διακοπεί κατά την οξεία φάση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία με την ροσιγλιταζόνη μετά την κυκλοφορία της (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ($ALT > 2,5X$ από την ανώτερη φυσιολογική τιμή). Επομένως τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας με AVANDAMET σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με AVANDAMET δε θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ($ALT > 2,5$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Αν τα επίπεδα ALT αυξηθούν κατά > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμώνται το ταχύτερο δυνατό. Αν τα επίπεδα ALT παραμένουν > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Αν οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που να υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται η ανεξήγητη ναυτία, το κοιλιακό άλγος, το αίσθημα κόπωσης, ο έμετος, η ανορεξία ή / και τα σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί η θεραπεία με AVANDAMET θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση όσο αναμένονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Αν παρατηρηθεί ίκτερος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Οφθαλμικές διαταραχές

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για έναρξη ή επιδείνωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με μείωση της οξύτητας της όρασης, έχουν γίνει με θειαζολιδινεδιόνες, περιλαμβανομένης της ροσιγλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει ή όχι ευθεία συσχέτιση μεταξύ της ροσιγλιταζόνης και του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά αυτοί που συνταγογραφούν πρέπει να επαγρυπνούν για την πιθανότητα οιδήματος της ωχράς κηλίδας εάν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές της οξύτητας της όρασης και πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο παραπομπής σε οφθαλμίατρο.

Αύξηση βάρους

Στις κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη υπήρξε ένδειξη δόσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Γι' αυτό το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνδυάστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να είναι σε κίνδυνο για δόσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειάζεται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή και μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου παράγοντα.

Χειρουργείο

Επειδή το AVANDAMET περιέχει υδροχλωρική μετφορμίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και συνήθως δε θα πρέπει να ξαναρχίζει πριν περάσουν 48 ώρες από το χειρουργείο.

Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, λόγω του ενεργού συστατικού μετφορμίνη, το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται πριν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση, και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καταγμάτων σε ασθενείς, και ιδιαίτερα σε γυναίκες ασθενείς που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των καταγμάτων συνέβη στα άνω άκρα και στο κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων. Στις γυναίκες αυτή η αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παρατηρήθηκε μετά το πρώτο έτος της αγωγής και διήρκεσε κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη φροντίδα των ασθενών, ιδίως των γυναικών, που λαμβάνουν αγωγή με ροσιγλιταζόνη.

Άλλες προφυλάξεις

Προεμνηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν λάβει ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας σε προκλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.3), δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που να σχετίζονται με διαταραχές της έμμηνης ρύσης. Ως συνέπεια της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να εμφανιστεί επανεμφάνιση της ωορρηξίας σε ασθενείς που είναι ανωορρηκτικές λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Το AVANDAMET θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμιφιμπρόζιλη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμπικίνη), λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπλέον το AVANDAMET πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ σιμετιδίνη) λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης του AVANDAMET εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτα τους με σωστή κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτα περιορισμένων θερμίδων.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις για παρακολούθηση του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται τακτικά.

Τα δισκία AVANDAMET περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξία γαλακτόζης, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορόρρωση γλυκόζης.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του AVANDAMET, ωστόσο η ταυτόχρονη χρήση των ενεργών συστατικών σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και σε εκτεταμένη κλινική χρήση δεν προκάλεσε καμία απρόσμενη αλληλεπίδραση. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις συγκεκριμένες ενεργές ουσίες (ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης επί οξείας αλκοολικής μέθης (ιδιαίτερα σε περίπτωση νηστείας, κακής θρέψης ή ηπατικής ανεπάρκειας) εξαιτίας του δραστικού συστατικού μετφορμίνη που περιέχεται στο AVANDAMET (βλέπε παράγραφο 4.4). Αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα.

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την μετφορμίνη ανταγωνίζοντας την για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μια μελέτη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, αύξησε την συστηματική έκθεση (AUC) της μετφορμίνης κατά 50% και την C_{max} κατά 81%. Επομένως όταν συγχωρηγούνται κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP2C9 αποτελεί μόνο δευτερεύουσα οδό μεταβολισμού.

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με γεμιφιμπροζίλη (ένας αναστολέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα τον διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να χρειασθεί μείωση της δόσης της ροσιγλιταζόνης. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 66% μείωση των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι άλλοι επαγωγείς (π.χ. φαινοτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο του Αγίου Ιωάννη) ενδεχομένως επηρεάζουν την έκθεση στη ροσιγλιταζόνη. Η δόση της ροσιγλιταζόνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ή αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με τον από τους στόματος αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες γλιμπενκλαμίδη και ακαρβόζη δεν προκάλεσε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το digoxin, το υπόστρωμα του CYP2C9 βαρφαρίνη, τα υποστρώματα του CYP3A4 νιφεδιπίνη, εθινυλοιστραδιόλη ή νορεθινδρόνη μετά τη συγχορήγηση με ροσιγλιταζόνη.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών ουσιών μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια, που προκαλεί άθροισμα μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα

πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται αν δεν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική.

Συνδυασμός που χρειάζεται προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά), οι β-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να κάνουν τακτικότερους ελέγχους του σακχάρου αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αν είναι απαραίτητο, η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Οι αναστολείς-MEA μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αν είναι απαραίτητο, η δοσολογία του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το AVANDAMET δεν υπάρχουν διαθέσιμα προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

Η ροσιγλιταζόνη έχει αναφερθεί ότι διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα και ότι είναι ανιχνεύσιμη σε εμβρυικούς ιστούς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει την ύπαρξη αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Συνεπώς, το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή εάν εμφανισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με το AVANDAMET θα πρέπει να διακοπεί εκτός αν το αναμενόμενο όφελος προς τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου προς το έμβρυο.

Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και τη μετορμίνη έχουν ανιχνευθεί στο γάλα πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του νεογνού στο φαρμακευτικό προϊόν. Ως εκ τούτου το AVANDAMET δε πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDAMET δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω για κάθε συστατικό του AVANDAMET. Μία ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιάζεται για τον συνδυασμό σταθερής δόσης μόνο εάν έχει παρατηρηθεί σε ένα από τα συστατικά του AVANDAMET, ή εάν εμφανίστηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που παρουσιάζεται για το συστατικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτης συχνότητας. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητων δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης. Οι κατηγορίες συχνότητων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν βάσει της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κλινικής πρακτικής. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$ περιλαμβανομένων των μεμονωμένων περιστατικών).

AVANDAMET

Στοιχεία από διπλές τυφλές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το προφίλ ασφαλείας της συγχορήγησης ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης είναι παρόμοιο με το προφίλ των συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Περιορισμένα στοιχεία για το AVANDAMET είναι επίσης συμβατά με αυτό το προφίλ συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στοιχεία κλινικών μελετών (προσθήκη ινσουλίνης σε προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET)

Σε μία μονή μελέτη (n=322) όπου η ινσουλίνη προστέθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET, δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που ήδη είχαν οριστεί για τις συνδυασμένες θεραπείες με AVANDAMET ή ροσιγλιταζόνη.

Ωστόσο ο κίνδυνος τόσο για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών, όσο και για υπογλυκαιμία είναι αυξημένος όταν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Ροσιγλιταζόνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτη συχνότητα. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητας δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης.

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την επισκόπηση κλινικών μελετών οι οποίες περιλάμβαναν άνω των 5.000 ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη. Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος/ οργάνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, παρουσιάζονται στον πίνακα φθίνουσα σειρά συχνότητας για τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης σε μονοθεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας ανά θεραπευτικό σχήμα		
	Ροσιγλιταζόνη μονοθεραπεία	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
ακοκκιοκυτταραιμία			Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
ζάλη*		Συχνά	
κεφαλαλγία*			Συχνά
Καρδιακές διαταραχές			
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*			Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά

* Η επίπτωση αυτών των ανεπιθυμητών ενεργειών, της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, όπως αυτή λήφθηκε από τα δεδομένα των κλινικών μελετών, ανήκει στην κατηγορία “συχνές”.

¹ Η υπερχοληστεριναιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 5,3% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (μονοθεραπεία, διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα). Τα αυξημένα συνολικά επίπεδα χοληστερίνης σχετίστηκαν με αύξηση τόσο της LDLc όσο και της HDLc, αλλά ο λόγος ολικής χοληστερίνης/HDLc παρέμεινε αμετάβλητος ή βελτιώθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες. Συνολικά αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

² Αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε θεραπευτικά σχήματα μαζί με μία σουλφονυλουρία (είτε ως διπλή είτε ως τριπλή θεραπεία) και εμφανίσθηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε τριπλή θεραπεία από το στόμα ήταν 1,4% στη κύρια διπλή τυφλή μελέτη συγκριτικά με 0,4% για την διπλή θεραπεία μετφορμίνης και σουλφονυλουρίας. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ινσουλίνη (η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε προϋπάρχουσα αγωγή με ινσουλίνη) ήταν 2,4%, συγκριτικά με μόνο ινσουλίνη, 1,1%.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κατηγορίας I-II, επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε σε 6,4% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με 3,5% στο εικονικό φάρμακο.

³ Σε μία αναδρομική ανάλυση στοιχείων από 42 συγκεντρωτικές βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες, η συνολική επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται τυπικά με ισχαιμία μυοκαρδίου, ήταν υψηλότερη στα σχήματα που περιείχαν ροσιγλιταζόνη, 2,00% έναντι συνδυασμού δραστικού και εικονικού φαρμάκου των άλλων, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,004 – 1,69)]. Αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε καθιερωμένη θεραπεία με ινσουλίνη και σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν νιτρώδη για διεγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε μια αναθεώρηση της αναδρομικής ανάλυσης η οποία περιελάμβανε 10 περαιτέρω μελέτες που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισαγωγής, αλλά δεν ήταν διαθέσιμες κατά την αρχική ανάλυση, η συνολική επίπτωση των επεισοδίων που σχετίζονταν τυπικά με καρδιακή ισχαιμία δεν ήταν στατιστικά διαφορετική για τα φαρμακευτικά σχήματα που περιλάμβαναν ροσιγλιταζόνη, 2,21% έναντι των συνδυασμένων ενεργών και εικονικών συγκρινόμενων, 2,08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Σε μια προοπτική μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5,έτη) τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία συμβάντων καρδιαγγειακών θανάτων ή εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν παρόμοια ανάμεσα στην ροσιγλιταζόνη και των ενεργών συγκρινόμενων[HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Δύο άλλες μακράς διάρκειας προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (9620 ασθενείς, διάρκεια μελέτης >3 ετών σε κάθε μελέτη), συνέκριναν ροσιγλιταζόνη με άλλους εγκεκριμένους από το στόματος χορηγούμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή εικονικό φάρμακο, δεν έχουν επιβεβαιώσει ή αποκλείσει τον πιθανό κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας. Στην ολότητά τους, τα διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας είναι ατελέσφορα.

⁴ Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των οστικών καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς, που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μία μελέτη μονοθεραπείας, η συχνότητα σε γυναίκες που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη ήταν 9,3% (2,7 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με 5,1% (1,5 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη μεθορμίνη ή 3,5% (1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη γλιβενκλαμίδα. Σε μια άλλη μακροχρόνια μελέτη υπήρξε αυξημένη επίπτωση των οστικών καταγμάτων για τα άτομα που ανήκαν στην ομάδα συνδυασμού της ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο [8.3% έναντι 5.3%, αναλογία κινδύνου 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ο κίνδυνος κατάγματος παρουσιάστηκε υψηλότερος στις γυναίκες έναντι της ομάδας ελέγχου [11.5% έναντι 6.3%, αναλογία κινδύνου 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], από ότι στους άντρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [5.3% έναντι 4.3%, αναλογία κινδύνου 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε άντρες μετά από μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης. Η πλειονότητα των καταγμάτων καταγράφηκε στα άνω άκρα και τα κατώτερα άκρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές με ροσιγλιταζόνη τα περιστατικά αύξησης της ALT περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν ίσα με το εικονικό (0,2%) και χαμηλότερα από αυτά των δραστικών συγκριτικών φαρμάκων (μεθορμίνη/σουλφονουλιδίες 0,5%). Η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ και τα χοληφόρα ήταν <1,5% σε κάθε ομάδα και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στα δεδομένα των κλινικών μελετών, έχουν αναγνωρισθεί και ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης μετά την έγκριση, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού)	
αναφυλακτική αντίδραση	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	
οίδημα της ωχράς κηλίδας	Σπάνια
Καρδιακές διαταραχές	
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/πνευμονικό οίδημα	Σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία ή οπόια πρωτογενώς ανιχνεύεται από την αύξηση των ηπατικών ενζύμων ⁵	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος)	
αγγειοοίδημα	Πολύ σπάνια
δερματικές αντιδράσεις (π.χ κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα)	Πολύ σπάνια

⁵ Σπάνιες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση.

Μετορμίνη

Δεδομένα από κλινικές μελέτες και δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία συστήματος οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητων βασίσθηκαν στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος μετορμίνη που διατίθεται στην ΕΕ.

Πίνακας 3. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μετφορμίνης που αναφέρθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
γαστρεντερικά συμπτώματα ⁶	Πολύ συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
γαλακτική οξέωση	Πολύ σπάνια
έλλειψη βιταμίνης B12 ⁷	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
μεταλλική γεύση	Συχνά
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία	Πολύ σπάνια
Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
κνίδωση	Πολύ σπάνια
ερύθημα	Πολύ σπάνια
κνησμός	Πολύ σπάνια

⁶ Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η ανορεξία εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υφίστανται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

⁷ Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B12 που πολύ σπάνια μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε κλινικά σημαντική έλλειψη βιταμίνης B12 (π.χ μεγαλοβλαστική αναιμία).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την υπερδοσολογία AVANDAMET.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία από ροσιγλιταζόνη στον άνθρωπο. Σε κλινικές μελέτες σε εθελοντές η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε μονήρεις δόσεις από το στόμα μέχρι και 20 φορές και έγινε καλά ανεκτή.

Η μεγάλη υπερδοσολογία από μετφορμίνη (ή συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για γαλακτική οξέωση) μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση η οποία αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνίσταται η έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση, ωστόσο η ροσιγλιταζόνη παρουσιάζει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, κωδικός. ATC: A10BD03

Το AVANDAMET συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: Την μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και την υδροχλωρική μετφορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδινών. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διγουανιδίνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Ροσιγλιταζόνη

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) πυρηνικού υποδοχέα και είναι μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονικών αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία ελαττώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μυς και στο ήπαρ.

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης έχει αποδειχθεί σε διάφορα μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως φαίνεται από την αυξημένη μάζα των νησίδων του παγκρέατος και το περιεχόμενο σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας σε μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Η ροσιγλιταζόνη δεν διέγειρε την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης ούτε προκάλεσε υπογλυκαιμία σε αρουραίους και ποντίκια. Ο κύριος μεταβολίτης (ένα παρα-υδρόξυ θειϊκό άλας) με υψηλή συγγένεια με τον ανθρώπινο PPAR γ , παρουσίασε σχετικά υψηλή δραστηριότητα σε μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκα ποντίκια. Η κλινική σχετικότητα της παρατήρησης αυτής δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως.

Σε κλινικές μελέτες, οι επιδράσεις στη μείωση της γλυκόζης που παρατηρήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη είναι σταδιακές κατά την έναρξη της θεραπείας και οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) ήταν εμφανείς μετά από σχεδόν 8 εβδομάδες θεραπείας. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μειώσεις τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής.

Η ροσιγλιταζόνη συσχετίστηκε με αυξήσεις του βάρους. Σε μηχανιστικές μελέτες, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών β -κυττάρων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε επίσης με σημαντικές μειώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ως συνέπεια διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η συνδυασμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη οδήγησε σε αθροιστικές επιδράσεις στον έλεγχο της γλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, η ροσιγλιταζόνη χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα σε διπλή θεραπεία από το στόμα με μετφορμίνη προκάλεσε παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Πιο έντονη επίδραση στη μείωση της ινσουλίνης παρατηρήθηκε σε παχύσαρκους ασθενείς. Δε ολοκληρώθηκε μελέτη αποτελέσματος με τη ροσιγλιταζόνη, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο από τη ροσιγλιταζόνη δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη σε 197 παιδιά (10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο HbA1c από την βασική τιμή επιτεύχθηκε μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης. Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ανωτερότητα ως προς τη μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με

ροσιγλιταζόνη, δεν υπήρξαν νεώτερες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια σε παιδιά συγκριτικά με ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια θεραπείας 4-6 έτη (διάμεση διάρκεια 4 ετών), κατά την οποία η ροσιγλιταζόνη σε δόσεις 4 έως 8 mg/ημέρα συγκρίθηκε με τη μετφορμίνη (500 mg έως 2000 mg/ημέρα) και τη γλιβενκλαμίδα (2.5 έως 15 mg/ημέρα) σε 4351 ασθενείς οι οποίοι ήταν ελεύθεροι θεραπείας και οι οποίοι είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί (≤ 3 έτη) με διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της μονοθεραπείας (FPG >10.0 mmol/L) κατά 63% συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% συγκριτικά με τη μετφορμίνη (HR 0.68, CI 0.55-0.85) κατά τη διάρκεια της μελέτης (έως 72 μήνες θεραπείας). Αυτό μεταφράζεται σε μια αθροιστική επίπτωση αποτυχίας της θεραπείας της τάξης του 10.3% για τη ροσιγλιταζόνη, 14.8% για τη μετφορμίνη και 23.3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα. Συνολικά, 43%, 47% και 42% των ατόμων στις ομάδες ροσιγλιταζόνης, γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης αντίστοιχα αποσύρθηκαν λόγω αιτιών άλλων από την αποτυχία της μονοθεραπείας. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων στην εξέλιξη της νόσου ή στην μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή έκβαση δεν έχει προσδιορισθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτή την μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε μία από τις θεραπείες, περιλαμβανομένης της συνεχόμενης αύξησης βάρους με τη ροσιγλιταζόνη. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η κλινική δοκιμή RECORD (Αξιολόγηση της ροσιγλιταζόνης για Καρδιακά Αποτελέσματα και Ρύθμιση της γλυκαιμίας στον Διαβήτη), ήταν μια μεγάλη (4,447 άτομα), ανοικτή προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5 χρόνια), στην οποία ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ο οποίος ελεγχόταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη ροσιγλιταζόνης ή μετφορμίνης ή σουλφονυλουρίας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 7 έτη. Το καταληκτικό πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου (το οποίο περιελάμβανε νοσηλεία λόγω καρδιακής κάμψης) ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι μέσες δόσεις κατά το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Τυχαιοποιημένη θεραπεία†	Μέση δόση κατά το τέλος της θεραπείας τυχαιοποίησης
Ροσιγλιταζόνη (σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη)	6.7 (1.9) mg
Σουλφονυλουρία (με συγχρηγούμενη μετφορμίνη)	
Γλιμεριπιδή*	3.6 (1.8) mg
μετφορμίνη (με συγχρηγούμενη σουλφονυλουρία)	1995.5 (682.6) mg

*Παρόμοιες σχετικές αποτελεσματικές δόσεις (δηλ. περίπου η μισή μέγιστη δόση) για άλλες σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδα και γλυκαζίδη).

† Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επιλεγμένη θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση σε συνδυασμό με τη σωστή συγχρηγούμενη θεραπεία και με αξιολογήσιμα δεδομένα.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταληκτικών πρωτεόντων τελικών σημείων για τη ροσιγλιταζόνη (321/2220) έναντι της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), γεγονός που συμφωνεί με το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας του 1,20 (μη κατωτερότητα $p = 0.02$). Τα HR και CI για σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν: θάνατος από κάθε αιτία (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Μείζονα Ανεπιθύμητα καρδιακά Επεισόδια – καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), καρδιαγγειακός θάνατος (HR 0.84, CI 0.59-1.18), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 1.14, CI 0.80-1.63) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0.72, CI 0.49-1.06). Σε μία υπομελέτη στους 18 μήνες, η διπλή θεραπεία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν μη κατώτερη από τον

συνδυασμό σουλφονυλουρίας συν μετφορμίνης για την μείωση της HbA1c. Κατά την τελική ανάλυση στα 5 χρόνια παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μείωση της HbA1c κατά 0,14% έναντι της αρχικής τιμής στους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη ροσιγλιταζόνης έναντι αύξησης κατά 0,17% για τους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη σουλφονυλουρίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με τυχαιοποιημένη θεραπεία διπλού συνδυασμού ($p < 0.0001$ για τη διαφορά θεραπείας). Παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση μείωση της HbA1c κατά 0,24% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη μετφορμίνης ($p = 0,0083$ για διαφορά θεραπείας). Υπήρξε μια σημαντική αύξηση της καρδιακής κάμψης (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) και των οστικών καταγμάτων (Αναλογία Κινδύνου 1.57, CI 1.26-1.97) στις θεραπείες που περιείχαν ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ένα σύνολο 564 ασθενών αποσύρθηκε από την καρδιαγγειακή παρακολούθηση το οποίο αποτελείτο κατά 12,3% από ασθενείς με ροσιγλιταζόνης και κατά 13% από ασθενείς της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο, αντιπροσωπεύοντας το 7,2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και 2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Δεν έχουν ολοκληρωθεί μελέτες που να αξιολογούν τη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή επίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- με μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης στους μυς, αυξάνοντας ελαφρά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη χρήση της
- με καθυστέρηση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας πάνω στη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς κάποιων συγκεκριμένου τύπου μεταφορέων γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση του στη γλυκαιμία, τη μετφορμίνη έχει θετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό φάνηκε σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDLc και τα τριγλυκερίδια.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει τα μακροπρόθεσμα οφέλη του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη μετά την αποτυχία της δίαιτας δείχνουν:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι μόνο της δίαιτας (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0023$, και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p = 0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι μόνο της δίαιτας 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,021$)

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,01$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

AVANDAMET

Απορρόφηση:

Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στα χαρακτηριστικά απορρόφησης της ροσιγλιταζόνης και της μετορμίνης από το δισκίο AVANDAMET και από αυτά που λαμβάνονται από τα δισκία μηλεϊκής ροσιγλιταζόνης και υδροχλωρικής μετορμίνης, αντίστοιχα.

Η τροφή δεν είχε επίδραση στο AUC της ροσιγλιταζόνης ή της μετορμίνης όταν το AVANDAMET χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση κορεσμού, το C_{max} ήταν χαμηλότερο (22% ροσιγλιταζόνη και 15% μετορμίνη) και το t_{max} παρουσίαζε καθυστέρηση (κατά περίπου 1,5h ροσιγλιταζόνη και 0,5h μετορμίνη). Αυτή η επίδραση της τροφής δε θεωρείται κλινικά σημαντική.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καθενός ενεργού συστατικού του AVANDAMET.

Ροσιγλιταζόνη

Απορρόφηση:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση 4 και 8 mg από του στόματος δόσης είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα φτάνουν στο μέγιστο σε περίπου 1 h μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι κατά προσέγγιση ανάλογες με τη δόση εντός του θεραπευτικού εύρους.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με την τροφή δεν προκάλεσε αλλαγή στη συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση του C_{max} (περίπου 20-28%) και καθυστέρηση του t_{max} (περίπου 1,75 h) συγκριτικά με τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Οι μικρές αυτές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές και, ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης κάποια ιδιαίτερη χρονική στιγμή σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από τις αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 l σε υγιείς εθελοντές. Η σύνδεση της ροσιγλιταζόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ή την ηλικία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) είναι πολύ υψηλή (> 99,99%).

Μεταβολισμός:

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και καμιά ποσότητα από τη μητρική ουσία δεν απεκκρίνεται όπως είναι. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι η N-διμεθυλίωση και υδροξυλίωση, ακολουθούμενη από σύνδεση με θειικό και γλυκουρονικό οξύ. Η συμβολή του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης δεν έχει αποσαφηνιστεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συμβάλει στη δράση αυτή. Ωστόσο, αυτό δεν εγείρει ανησυχία ως προς την ασφάλεια όσων αφορά τον πληθυσμό στόχο ή κάποιους ειδικούς πληθυσμούς καθώς η ηπατική ανεπάρκεια αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III συμπεριλάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, με ελάχιστη συμβολή και του CYP2C9.

Καθώς δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή του CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να βασίζονται στο μεταβολισμό με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη προκάλεσε μέτρια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro*

(βλέπε παράγραφο 4.5). Μία *in vivo* μελέτη της αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά με τα υποστρώματα CYP2C9 *in vivo*.

Αποβολή:

Η συνολική κάθαρση πλάσματος της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3 l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 h. Δεν υπάρχουν στοιχεία για μη-αναμενόμενη άθροιση της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα και περίπου τα δύο-τρίτα της δόσης απεκκρίνονται από την οδό αυτή, ενώ η αποβολή με τα κόπρανα αντιστοιχεί περίπου στο 25% της δόσης. Δεν απεκκρίνεται καμία ποσότητα άθικτης δραστικής ουσίας στα ούρα ή τα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 h, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αποβολή των μεταβολιτών είναι πολύ αργή. Άθροιση μεταβολιτών στο πλάσμα αναμένεται μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα άθροιση του κύριου μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειϊκού άλατος) για τον οποίο αναμένεται άθροιση κατά 8 φορές.

Ιδιαίτεροι πληθυσμοί:

Φύλο: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, δεν παρουσιάστηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, η ηλικία δε φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον συμμετέχοντα πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg υπέδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στα ίδια όρια με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, αλλά αυξάνεται με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε κίρρωτικούς ασθενούς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh B) ηπατική ανεπάρκεια, το ασύνδετο C_{max} και AUC ήταν 2- και 3-φορές υψηλότερο από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλη, με τετραπλάσια διαφορά στο AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό χρόνια αιμοκάθαρση.

Μετορμίνη

Απορρόφηση:

Μετά τη χορήγησης μίας από του στόματος δόσης μετορμίνης, το t_{max} επιτυγχάνεται σε 2,5 h. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μετορμίνης είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, το κλάσμα που δεν έχει απορροφηθεί και ξαναβρίσκεται στα κόπρανα είναι 20-30%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μετορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Υποθέτουμε ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις μετορμίνης και στα συνήθη δοσολογικά προγράμματα, σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 24-48 h και είναι γενικά χαμηλότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της μετορμίνης (C_{max}) δεν υπερέβαιναν τα 4 µg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει την έκταση και ελαφρά καθυστερεί την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης των 850 mg, παρατηρήθηκαν 40% χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, 25% μείωση του AUC και 35 min παράταση του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος. Η κλινική συσχέτιση αυτών των μειώσεων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή:

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη διαιρείται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ότι στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Το μέσο V_d είχε εύρος μεταξύ 63 – 276 l.

Μεταβολισμός:

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται ακέραιο στα ούρα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή:

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι $> 400 \text{ ml/min}$, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετφορμίνη απεκκρίνεται με πειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής είναι περίπου 6,5 h. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ζώα με τα συνδυασμένα προϊόντα του AVANDAMET. Τα παρακάτω δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που διενεργήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη ή η μετφορμίνη ξεχωριστά.

Ροσιγλιταζόνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με πιθανή σημασία στην κλινική πράξη ήταν όπως ακολουθεί: Αύξηση του όγκου του πλάσματος συνοδευόμενη από μείωση των δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του βάρους του ήπατος, του ALT πλάσματος (μόνο σε σκύλους) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φάρμακα της κατηγορίας thiazolidinediones.

Σε μελέτες της αναπαραγωγικής τοξικότητας, η ροσιγλιταζόνη σε αρουραίους κατά το μέσο-το τέλος της εγκυμοσύνης σχετίστηκε με εμβρυϊκό θάνατο και καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την ωοθηκική σύνθεση οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα στο πλάσμα αυτών των ορμονών προκαλώντας επιδράσεις στον οιστρικό-έμμηνο κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα ζωικό μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με η ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη από την φαρμακολογικά δραστική δόση αύξησε τον πολλαπλασιασμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η συσχέτιση του ευρήματος αυτού είναι άγνωστη. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή μεταλλαξιογόνων αλλαγών σε κύτταρα από καρκίνο του παχέος εντέρου του ανθρώπου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* μελετών της γονοτοξικότητας και δεν υπήρξαν ενδείξεις όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες της ροσιγλιταζόνης για όλη τη διάρκεια της ζωής σε δύο είδη τρωκτικών.

Μετφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μετφορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, της γονοτοξικότητας, της πιθανότητας καρκινογένεσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο

Υπρομελλόζη (E464)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Μονοϋδρική λακτόζη

Ποβιδόνη (E1201)

Στεατικό μαγνήσιο.

Λεπτό υμένιο επικάλυψης:

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (PVC/PVdC/αλουμίνιο). Κουτιά των 28, 56, 112, 336 και 360 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/001-003

EU/1/03/258/015

EU/1/03/258/019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2003

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/500 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ροσιγλιταζόνης (ως μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη) και 500 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που αντιστοιχούν σε 390 mg ελεύθερης βάσης μετφορμίνης).

Έκδοχα:

Κάθε δισκίο περιέχει λακτόζη (περίπου 11 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο χρώματος ανοικτού ροζ μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "2/500" στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AVANDAMET ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ιδιαίτερα υπέρβαρων ασθενών:

- που αδυνατούν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη μέγιστη ανεκτή δόση μόνο μετφορμίνης από το στόμα.
- σε τριπλή θεραπεία από το στόμα με σουλφονουρία, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή θεραπεία από το στόμα με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και σουλφονουρίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης δόση έναρξης του AVANDAMET είναι 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης και 2000 mg/ημέρα υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αυξηθεί έως τα 8 mg/ημέρα μετά από 8 εβδομάδες αν απαιτείται μεγαλύτερος έλεγχος της γλυκαιμίας. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του AVANDAMET είναι 8 mg ροσιγλιταζόνης και 2000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η συνολική ημερήσια δόση του AVANDAMET θα πρέπει να δίνεται σε δυο χωριστές δόσεις.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τη ροσιγλιταζόνη (που προστίθεται στην κατάλληλη δόση μετφορμίνης) θα πρέπει να γίνεται πριν ο ασθενής αλλάξει τη θεραπεία του σε AVANDAMET.

Όταν είναι κλινικά σωστό, είναι δυνατόν να εξετασθεί η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη σε AVANDAMET.

Η λήψη του AVANDAMET μαζί ή αμέσως μετά το φαγητό μπορεί να μειώσει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετφορμίνη.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα (ροσιγλιταζόνη, μετφορμίνη και σουλφονυλουρία) (βλέπε παράγραφο 4.4)

- Ασθενείς σε μετφορμίνη και σουλφονυλουρία: όπου είναι δυνατόν η έναρξη με AVANDAMET μπορεί να γίνεται με 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης με τη δόση της μετφορμίνης να αντικαθιστά αυτή που ήδη λαμβάνεται. Η αύξηση του συστατικού ροσιγλιταζόνη στα 8 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται προσεκτικά μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή σχετικά με την κατακράτηση υγρών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ασθενείς σε καθιερωμένη τριπλή θεραπεία από το στόμα: όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να αντικαταστήσει τις δόσεις ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνονται.

Όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τη συγχορήγηση ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης σε υπάρχουσα διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα ώστε να απλοποιηθεί η θεραπεία.

Ηλικιωμένοι

Καθώς τη μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς και στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει η τάση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν AVANDAMET θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 μmol/l στους άντρες και > 110 μmol/l στις γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι

Το AVANDAMET δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Το AVANDAMET αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη, την υδροχλωρική μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (New York Heart Association (NYHA) στάδιο I έως IV)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
 - πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου
 - καταπληξία
- ηπατική ανεπάρκεια
- οξεία μέθη από οινόπνευμα, αλκοολισμό (βλέπε παράγραφο 4.4)
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προ-κωματώδης κατάσταση
- νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 μmol/l στους άντρες και > 110 μmol/l γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.4)
- οξείες καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
 - αφυδάτωση
 - σοβαρή λοίμωξη
 - καταπληξία
 - ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών (βλέπε παράγραφο 4.4)

- γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να προκληθεί από την άθροιση μετορμίνης. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετορμίνη έχουν εμφανιστεί πρωτοπαθώς σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειωθεί με την συνεκτίμηση και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως ο ανεπαρκής έλεγχος του διαβήτη, η κετοξέωση, η παρατεταμένη νηστεία, η λήψη υπερβολικής ποσότητας οινοπνεύματος, η ηπατική ανεπάρκεια και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετίζονται με υποξία.

Διάγνωση:

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι το μειωμένο pH του αίματος, τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα πάνω από 5 mmol/l και το αυξημένο χάσμα ανιόντων και η αυξημένη αναλογία γαλακτικού / πυρουβικού. Αν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται αμέσως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, θα πρέπει να μετρώνται τακτικά τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού:

- τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού στο ανώτερο φυσιολογικό όριο και στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, για παράδειγμα κατά το ξεκίνημα μίας αντι-υπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας ή κατά την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επισπεύσει σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη κατακράτηση υγρών. Η πιθανή συμμετοχή της κατακράτησης υγρών στην αύξηση σωματικού βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση σωματικού βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα ινσουλίνη αλλά και θεραπεία με σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι που διαθέτουν μειωμένες καρδιακές εφεδρείες, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα που να οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας. Το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση της καρδιολογικής κατάστασης.

Η χρήση του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένους κινδύνους κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η απόφαση για έναρξη χορήγησης του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση χρήσης εναλλακτικών θεραπειών. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή εάν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, ειδικά με ινσουλίνη, αλλά επίσης και με σουλφονυλουρία.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί επίσης συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας; οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί επίσης πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα

ΜΣΑΦ, η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη όλα σχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η ινσουλίνη θα πρέπει να προστίθεται μόνο σε προϋπάρχουσα αγωγή με ροσιγλιταζόνη σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή επιτήρηση.

Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από το σύνολο 42 βραχυχρόνιων κλινικών μελετών έδειξε ότι η θεραπεία με ροσιγλιταζόνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, στο σύνολο τους τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά είναι περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Συνεπώς, προληπτικά, η χρήση της ροσιγλιταζόνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με συμπτώματα ισχαιμικού μυοκαρδίου.

Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ένα ΟΣΣ δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ροσιγλιταζόνη. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς, η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει επομένως να δοθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν και θα πρέπει να διακοπεί κατά την οξεία φάση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία με την ροσιγλιταζόνη μετά την κυκλοφορία της (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ($ALT > 2.5X$ από την ανώτερη φυσιολογική τιμή). Επομένως τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας με AVANDAMET σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με AVANDAMET δε θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ($ALT > 2.5$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Αν τα επίπεδα ALT αυξηθούν κατά > 3 φορές το το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμώνται το ταχύτερο δυνατό. Αν τα επίπεδα ALT παραμένουν > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Αν οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που να υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται η ανεξήγητη ναυτία, το κοιλιακό άλγος, το αίσθημα κόπωσης, ο έμετος, η ανορεξία ή / και τα σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί η θεραπεία με AVANDAMET θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση όσο αναμένονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Αν παρατηρηθεί ίκτερος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Οφθαλμικές διαταραχές

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για έναρξη ή επιδείνωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με μείωση της οξύτητας της όρασης, έχουν γίνει με θειαζολιδινεδιόνες, περιλαμβανομένης της ροσιγλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει ή όχι ευθεία συσχέτιση μεταξύ της ροσιγλιταζόνης και του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά αυτοί που συνταγογραφούν πρέπει να επαγρυπνούν για την πιθανότητα οιδήματος της ωχράς κηλίδας εάν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές της οξύτητας της όρασης και πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο παραπομπής σε οφθαλμίατρο.

Αύξηση βάρους

Στις κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη υπήρξε ένδειξη δόσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Γι' αυτό το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνδυάστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να είναι σε κίνδυνο για δόσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειάζεται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή και μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου παράγοντα.

Χειρουργείο

Επειδή το AVANDAMET περιέχει μετοφορμίνη hydrochloride, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και συνήθως δε θα πρέπει να ξαναρχίζει πριν περάσουν 48 ώρες από το χειρουργείο.

Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, λόγω του ενεργού συστατικού μετοφορμίνη, το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται πριν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση, και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καταγμάτων οστών σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των καταγμάτων συνέβη στα άνω άκρα και στο κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων. Στις γυναίκες αυτή η αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παρατηρήθηκε μετά το πρώτο έτος της αγωγής και και διήρκεσε κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη φροντίδα των ασθενών, ιδίως των γυναικών, που λαμβάνουν αγωγή με ροσιγλιταζόνη.

Άλλες προφυλάξεις

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν λάβει ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας σε προκλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.3), δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που να σχετίζονται με διαταραχές της έμμηνης ρύσης. Ως συνέπεια της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να εμφανιστεί επανεμφάνιση της ωορρηξίας σε ασθενείς που είναι ανωορρηκτικές λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Το AVANDAMET θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμιφιμπρόζιλη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμπικίνη), λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπλέον το AVANDAMET πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ σιμετιδίνη) λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της μετοφορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης του AVANDAMET εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτα τους με σωστή κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτα περιορισμένων θερμίδων.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις για παρακολούθηση του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται τακτικά.

Τα δισκία AVANDAMET περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξία γαλακτόζης, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφιση γλυκόζης.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του AVANDAMET, ωστόσο η ταυτόχρονη χρήση των ενεργών συστατικών σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και σε εκτεταμένη κλινική χρήση δεν προκάλεσε καμία απρόσμενη αλληλεπίδραση. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις συγκεκριμένες ενεργές ουσίες (ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης επί οξείας αλκοολικής μέθης (ιδιαίτερα σε περίπτωση νηστείας, κακής θρέψης ή ηπατικής ανεπάρκειας) εξαιτίας του δραστικού συστατικού μετφορμίνη που περιέχεται στο AVANDAMET (βλέπε παράγραφο 4.4). Αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα.

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την μετφορμίνη ανταγωνίζοντας την για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μια μελέτη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, αύξησε την συστηματική έκθεση (AUC) της μετφορμίνης κατά 50% και την C_{max} κατά 81%. Επομένως όταν συγχρησιμοποιούνται κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP2C9 αποτελεί μόνο δευτερεύουσα οδό μεταβολισμού.

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με γεμιφιμπροζίλη (ένας αναστολέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα τον διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να χρειασθεί μείωση της δόσης της ροσιγλιταζόνης. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 66% μείωση των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι άλλοι επαγωγείς (π.χ. φαινοτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο του Αγίου Ιωάννη) ενδεχομένως επηρεάζουν την έκθεση στη ροσιγλιταζόνη. Η δόση της ροσιγλιταζόνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ή αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με τον από τους στόματος αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες γλιμπενκλαμίδη και ακαρβόζη δεν προκάλεσε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το digoxin, το υπόστρωμα του CYP2C9 βαρφαρίνη, τα υποστρώματα του CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol ή norethindrone μετά τη συγχορήγηση με ροσιγλιταζόνη.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών ουσιών μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια, που προκαλεί άθροισμα μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα

πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται αν δεν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική.

Συνδυασμός που χρειάζεται προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά), οι β-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να κάνουν τακτικότερους ελέγχους του σακχάρου αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αν είναι απαραίτητο, η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Οι αναστολείς-MEA μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αν είναι απαραίτητο, η δοσολογία του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το AVANDAMET δεν υπάρχουν διαθέσιμα προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

Η ροσιγλιταζόνη έχει αναφερθεί ότι διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα και ότι είναι ανιχνεύσιμη σε εμβρυικούς ιστούς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει την ύπαρξη αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Συνεπώς, το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή εάν εμφανισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με το AVANDAMET θα πρέπει να διακοπεί εκτός αν το αναμενόμενο όφελος προς τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου προς το έμβρυο.

Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η μετφορμίνη έχουν ανιχνευθεί στο γάλα πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του νεογνού στο φαρμακευτικό προϊόν. Ως εκ τούτου το AVANDAMET δε πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDAMET δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω για κάθε συστατικό του AVANDAMET. Μία ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιάζεται για τον συνδυασμό σταθερής δόσης μόνο εάν έχει παρατηρηθεί σε ένα από τα συστατικά του AVANDAMET, ή εάν εμφανίστηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που παρουσιάζεται για το συστατικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτης συχνότητας. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητων δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης. Οι κατηγορίες συχνότητων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν βάσει της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κλινικής πρακτικής. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$ περιλαμβανομένων των μεμονωμένων περιστατικών).

AVANDAMET

Στοιχεία από διπλές τυφλές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το προφίλ ασφαλείας της συγχορήγησης ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης είναι παρόμοιο με το προφίλ των συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Περιορισμένα στοιχεία για το AVANDAMET είναι επίσης συμβατά με αυτό το προφίλ συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στοιχεία κλινικών μελετών (προσθήκη ινσουλίνης σε προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET)

Σε μία μονή μελέτη (n=322) όπου η ινσουλίνη προστέθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET, δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που ήδη είχαν οριστεί για τις συνδυασμένες θεραπείες με AVANDAMET ή ροσιγλιταζόνη.

Ωστόσο ο κίνδυνος τόσο για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών, όσο και για υπογλυκαιμία είναι αυξημένος όταν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Ροσιγλιταζόνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτη συχνότητα. Για τις δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητας δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης.

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την επισκόπηση κλινικών μελετών οι οποίες περιελάμβαναν πάνω από 5.000 ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη. Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος/ οργάνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, παρουσιάζονται στον πίνακα φθίνουσα σειρά συχνότητας για τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης σε μονοθεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας ανά θεραπευτικό σχήμα		
	Ροσιγλιταζόνη μονοθεραπεία	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
ακοκκιοκυτταραιμία			Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
ζάλη*		Συχνά	
κεφαλαλγία*			Συχνά
Καρδιακές διαταραχές			
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*			Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά

* Η επίπτωση αυτών των ανεπιθυμητών ενεργειών, της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, όπως αυτή λήφθηκε από τα δεδομένα των κλινικών μελετών, ανήκει στην κατηγορία “συχνές”.

¹ Η υπερχοληστεριναιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 5,3% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (μονοθεραπεία, διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα). Τα αυξημένα συνολικά επίπεδα χοληστερίνης σχετίστηκαν με αύξηση τόσο της LDLc όσο και της HDLc, αλλά ο λόγος ολικής χοληστερίνης/HDLc παρέμεινε αμετάβλητος ή βελτιώθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες. Συνολικά αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

² Αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε θεραπευτικά σχήματα μαζί με μία σουλφονυλουρία (είτε ως διπλή είτε ως τριπλή θεραπεία) και εμφανίσθηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε τριπλή θεραπεία από το στόμα ήταν 1,4% στη κύρια διπλή τυφλή μελέτη συγκριτικά με 0,4% για την διπλή θεραπεία μετφορμίνης και σουλφονυλουρίας. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ινσουλίνη (η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε προϋπάρχουσα αγωγή με ινσουλίνη) ήταν 2,4%, συγκριτικά με μόνο ινσουλίνη, 1,1%.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κατηγορίας I-II, επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε σε 6,4% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με 3,5% στο εικονικό φάρμακο.

³ Σε μία αναδρομική ανάλυση στοιχείων από 42 συγκεντρωτικές βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες, η συνολική επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται τυπικά με ισχαιμία μυοκαρδίου, ήταν υψηλότερη στα σχήματα που περιείχαν ροσιγλιταζόνη, 2,00% συνδυασμού δραστικού και εικονικού φαρμάκου έναντι των άλλων, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,004 – 1,69)]. Αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε καθιερωμένη θεραπεία με ινσουλίνη και σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν νιτρώδη για διεγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε μια αναθεώρηση της αναδρομικής ανάλυσης η οποία περιελάμβανε 10 περαιτέρω μελέτες που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισαγωγής, αλλά δεν ήταν διαθέσιμες κατά την αρχική ανάλυση, η συνολική επίπτωση των επεισοδίων που σχετίζονταν τυπικά με καρδιακή ισχαιμία δεν ήταν στατιστικά διαφορετική για τα φαρμακευτικά σχήματα που περιλάμβαναν ροσιγλιταζόνη, 2,21% έναντι των συνδυασμένων ενεργών και εικονικών συγκρινόμενων, 2,08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Σε μια προοπτική μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5,έτη) τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία συμβάντων καρδιαγγειακών θανάτων ή εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν παρόμοια ανάμεσα στην ροσιγλιταζόνη και των ενεργών συγκρινόμενων[HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Δύο άλλες μακράς διάρκειας προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (9,620 ασθενείς, διάρκεια μελέτης >3 ετών σε κάθε μελέτη), συνέκριναν ροσιγλιταζόνη με άλλους εγκεκριμένους από το στόματος χορηγούμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή εικονικό φάρμακο, δεν έχουν επιβεβαιώσει ή αποκλείσει τον πιθανό κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας. Στην ολότητά τους, τα διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας είναι ατελέσφορα.

⁴ Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των οστικών καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς, που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μία μελέτη μονοθεραπείας, η συχνότητα σε γυναίκες που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη ήταν 9,3% (2,7 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με 5,1% (1,5 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη μεθορμίνη ή 3,5%, 1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη για την γλιβεκλαμίδη. Σε μια άλλη μακροχρόνια μελέτη υπήρξε αυξημένη επίπτωση των οστικών καταγμάτων για τα άτομα που άνηκαν στην ομάδα συνδυασμού της ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο [8.3% έναντι 5.3%, αναλογία κινδύνου 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ο κίνδυνος κατάγματος παρουσιάστηκε υψηλότερος στις γυναίκες έναντι της ομάδας ελέγχου [11.5% έναντι 6.3%, αναλογία κινδύνου 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], από ότι στους άντρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [5.3% έναντι 4.3%, αναλογία κινδύνου 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε άντρες μετά από μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης. Η πλειονότητα των καταγμάτων καταγράφηκε στα άνω άκρα και τα κατώτερα άκρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές με ροσιγλιταζόνη τα περιστατικά αύξησης της ALT περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν ίσα με το εικονικό (0,2%) και χαμηλότερα από αυτά των δραστικών συγκριτικών φαρμάκων (μεθορμίνη/σουλφονυλουρίες 0,5%). Η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ και τα χοληφόρα ήταν <1,5% σε κάθε ομάδα και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στα δεδομένα των κλινικών μελετών, έχουν αναγνωρισθεί και ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης μετά την έγκριση, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού)	
αναφυλακτική αντίδραση	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	
οίδημα της ωχράς κηλίδας	Σπάνια
Καρδιακές διαταραχές	
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/πνευμονικό οίδημα	Σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία ή οπόια πρωτογενώς ανιχνεύεται από την αύξηση των ηπατικών ενζύμων ⁵	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος)	
αγγειοοίδημα	Πολύ σπάνια
δερματικές αντιδράσεις (π.χ κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα)	Πολύ σπάνια

⁵ Σπάνιες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση.

Μετορμίνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες και στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία συστήματος οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητων βασίσθηκαν στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος μετορμίνη που διατίθεται στην ΕΕ.

Πίνακας 3. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μετφορμίνης που αναφέρθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
γαστρεντερικά συμπτώματα ⁶	Πολύ συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
γαλακτική οξέωση	Πολύ σπάνια
έλλειψη βιταμίνης B12 ⁷	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
μεταλλική γεύση	Συχνά
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία	Πολύ σπάνια
ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
κνίδωση	Πολύ σπάνια
ερύθημα	Πολύ σπάνια
κνησμός	Πολύ σπάνια

⁶ Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η ανορεξία εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υφίστανται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

⁷ Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B12 που πολύ σπάνια μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε κλινικά σημαντική έλλειψη βιταμίνης B12 (π.χ μεγαλοβλαστική αναιμία).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την υπερδοσολογία AVANDAMET.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία από ροσιγλιταζόνη στον άνθρωπο. Σε κλινικές μελέτες σε εθελοντές η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε μονήρεις δόσεις από το στόμα μέχρι και 20 φορές και έγινε καλά ανεκτή.

Η μεγάλη υπερδοσολογία από μετφορμίνη (ή συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για γαλακτική οξέωση) μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση η οποία αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνίσταται η έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση, ωστόσο η ροσιγλιταζόνη παρουσιάζει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, κωδικός. ATC: A10BD03

Το AVANDAMET συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: Την μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και την υδροχλωρική μετφορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδινών. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διγουανιδίνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Ροσιγλιταζόνη

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) πυρηνικού υποδοχέα και είναι μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονικών αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία ελαττώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μυς και στο ήπαρ.

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης έχει αποδειχθεί σε διάφορα μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως φαίνεται από την αυξημένη μάζα των νησίδων του παγκρέατος και το περιεχόμενο σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας σε μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Η ροσιγλιταζόνη δεν διέγειρε την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης ούτε προκάλεσε υπογλυκαιμία σε αρουραίους και ποντίκια. Ο κύριος μεταβολίτης (ένα παρα-υδρόξυ θειικό άλας) με υψηλή συγγένεια με τον ανθρώπινο PPAR γ , παρουσίασε σχετικά υψηλή δραστηριότητα σε μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκα ποντίκια. Η κλινική σχετικότητα της παρατήρησης αυτής δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως.

Σε κλινικές μελέτες, οι επιδράσεις στη μείωση της γλυκόζης που παρατηρήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη είναι σταδιακές κατά την έναρξη της θεραπείας και οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) ήταν εμφανείς μετά από σχεδόν 8 εβδομάδες θεραπείας. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μειώσεις τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής.

Η ροσιγλιταζόνη συσχετίστηκε με αυξήσεις του βάρους. Σε μηχανιστικές μελέτες, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών β -κυττάρων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε επίσης με σημαντικές μειώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ως συνέπεια διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η συνδυασμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη οδήγησε σε αθροιστικές επιδράσεις στον έλεγχο της γλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, η ροσιγλιταζόνη χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα σε διπλή θεραπεία από το στόμα με μετφορμίνη προκάλεσε παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA_{1c}). Πιο έντονη επίδραση στη μείωση της ινσουλίνης παρατηρήθηκε σε παχύσαρκους ασθενείς. Δε ολοκληρώθηκε μελέτη αποτελέσματος με τη ροσιγλιταζόνη, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο από τη ροσιγλιταζόνη δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη σε 197 παιδιά (10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο HbA_{1c} από την βασική τιμή επιτεύχθηκε μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης.

Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ανωτερότητα ως προς τη μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με ροσιγλιταζόνη, δεν υπήρξαν νεώτερες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια σε παιδιά συγκριτικά με ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια θεραπείας 4-6 έτη (διάμεση διάρκεια 4 ετών), κατά την οποία η ροσιγλιταζόνη σε δόσεις 4 έως 8 mg/ημέρα συγκρίθηκε με τη μετφορμίνη (500 mg έως 2000 mg/ημέρα) και τη γλιβενκλαμίδα (2.5 έως 15 mg/ημέρα) σε 4351 ασθενείς οι οποίοι ήταν ελεύθεροι θεραπείας και οι οποίοι είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί (≤ 3 έτη) με διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της μονοθεραπείας (FPG >10.0 mmol/L) κατά 63% συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% συγκριτικά με τη μετφορμίνη (HR 0.68, CI 0.55-0.85) κατά τη διάρκεια της μελέτης (έως 72 μήνες θεραπείας). Αυτό μεταφράζεται σε μια αθροιστική επίπτωση αποτυχίας της θεραπείας της τάξης του 10.3% για τη ροσιγλιταζόνη, 14.8% για τη μετφορμίνη και 23.3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα. Συνολικά, 43%, 47% και 42% των ατόμων στις ομάδες ροσιγλιταζόνης, γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης αντίστοιχα αποσύρθηκαν λόγω αιτιών άλλων από την αποτυχία της μονοθεραπείας. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων στην εξέλιξη της νόσου ή στην μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή έκβαση δεν έχει προσδιορισθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτή την μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε μία από τις θεραπείες, περιλαμβανομένης της συνεχόμενης αύξησης βάρους με τη ροσιγλιταζόνη. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η κλινική δοκιμή RECORD (Αξιολόγηση της Ροσιγλιταζόνης για Καρδιακά Αποτελέσματα και Ρύθμιση της γλυκαιμίας στον Διαβήτη), ήταν μια μεγάλη (4,447 άτομα), ανοικτή προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5 χρόνια), στην οποία ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ο οποίος ελεγχόταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη ροσιγλιταζόνης, μετφορμίνης ή σουλφονυλουρίας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 7 έτη. Το καταληκτικό πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου (το οποίο περιλάμβανε νοσηλεία λόγω καρδιακής κάμψης) ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι μέσες δόσεις κατά το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Τυχαιοποιημένη θεραπεία [†]	Μέση δόση κατά το τέλος της θεραπείας τυχαιοποίησης
Ροσιγλιταζόνη (σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη)	6.7 (1.9) mg
Σουλφονυλουρία (με συγχρηγούμενη μετφορμίνη)	
Γλιμεριπίδη*	3.6 (1.8) mg
μετφορμίνη (με συγχρηγούμενη σουλφονυλουρία)	1995.5 (682.6) mg

*Παρόμοιες σχετικές αποτελεσματικές δόσεις (δηλ. περίπου η μισή μέγιστη δόση) για άλλες σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδα και γλυκαζίδη).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταληκτικών πρωτευόντων τελικών σημείων για τη ροσιγλιταζόνη (321/2220) έναντι της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), γεγονός που συμφωνεί με το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας του 1,20 (μη κατωτερότητα $p = 0.02$). Τα HR και CI για σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν: θάνατος από κάθε αιτία (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Μείζονα Ανεπιθύμητα καρδιακά Επεισόδια – καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), καρδιαγγειακός θάνατος (HR 0.84, CI 0.59-1.18), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 1.14, CI 0.80-1.63) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0.72, CI 0.49-1.06). Σε μια υπομελέτη στους 18 μήνες, η διπλή θεραπεία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν μη κατώτερη από τον συνδυασμό σουλφονυλουρίας συν μετφορμίνης για την μείωση της HbA1c. Κατά την τελική ανάλυση

στα 5 χρόνια παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μείωση της HbA1c κατά 0.14% έναντι της αρχικής τιμής στους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη ροσιγλιταζόνης έναντι αύξησης κατά 0,17% για τους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη σουλφονυλουρίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με τυχαιοποιημένη θεραπεία διπλού συνδυασμού ($p < 0.0001$ για τη διαφορά θεραπείας). Παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση μείωση της HbA1c κατά 0,24% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη μετφορμίνης ($p = 0,0083$ για διαφορά θεραπείας). Υπήρξε μια σημαντική αύξηση της καρδιακής κάμψης (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) και των οστικών καταγμάτων (Αναλογία Κινδύνου 1.57, CI 1.26-1.97) στις θεραπείες που περιείχαν ροσιγλιταζόνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ένα σύνολο 564 ασθενών αποσύρθηκε από την καρδιαγγειακή παρακολούθηση το οποίο αποτελείτο κατά 12,3% από ασθενείς με ροσιγλιταζόνη και κατά 13% από ασθενείς της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο, αντιπροσωπεύοντας το 7,2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και 2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- με μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης στους μυς, αυξάνοντας ελαφρά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη χρήση της
- με καθυστέρηση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας πάνω στη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς κάποιων συγκεκριμένου τύπου μεταφορέων γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση του στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει θετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό φάνηκε σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDLc και τα τριγλυκερίδια.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει τα μακροπρόθεσμα οφέλη του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη μετά την αποτυχία της δίαιτας δείχνουν:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι μόνο της δίαιτας (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0023$, και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p = 0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι μόνο της δίαιτας 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,01$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

AVANDAMET

Απορρόφηση:

Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στα χαρακτηριστικά απορρόφησης της ροσιγλιταζόνης και της μετφορμίνης από το δισκίο AVANDAMET και από αυτά που λαμβάνονται από τα δισκία μηλεϊκής ροσιγλιταζόνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης, αντίστοιχα.

Η τροφή δεν είχε επίδραση στο AUC της ροσιγλιταζόνης ή της μετφορμίνης όταν το AVANDAMET χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση κορεσμού, το C_{max} ήταν χαμηλότερο (22% ροσιγλιταζόνη και 15% μετφορμίνη) και το t_{max} παρουσίαζε καθυστέρηση (κατά περίπου 1,5h ροσιγλιταζόνη και 0,5h μετφορμίνη). Αυτή η επίδραση της τροφής δε θεωρείται κλινικά σημαντική.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καθενός ενεργού συστατικού του AVANDAMET.

Ροσιγλιταζόνη

Απορρόφηση:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση 4 και 8 mg από του στόματος δόσης είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα φτάνουν στο μέγιστο σε περίπου 1 h μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι κατά προσέγγιση ανάλογες με τη δόση εντός του θεραπευτικού εύρους.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με την τροφή δεν προκάλεσε αλλαγή στη συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση του C_{max} (περίπου 20-28%) και καθυστέρηση του t_{max} (περίπου 1,75 h) συγκριτικά με τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Οι μικρές αυτές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές και, ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης κάποια ιδιαίτερη χρονική στιγμή σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από τις αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 l σε υγιείς εθελοντές. Η σύνδεση της ροσιγλιταζόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ή την ηλικία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) είναι πολύ υψηλή (> 99,99%).

Μεταβολισμός:

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και καμιά ποσότητα από τη μητρική ουσία δεν απεκκρίνεται όπως είναι. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι η N-διμεθυλίωση και υδροξυλίωση, ακολουθούμενη από σύνδεση με θειικό και γλυκουρονικό οξύ. Η συμβολή του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης δεν έχει αποσαφηνιστεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συμβάλει στη δράση αυτή. Ωστόσο, αυτό δεν εγείρει ανησυχία ως προς την ασφάλεια όσων αφορά τον πληθυσμό στόχο ή κάποιους ειδικούς πληθυσμούς καθώς η ηπατική ανεπάρκεια αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III συμπεριλάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, με ελάχιστη συμβολή και του CYP2C9.

Καθώς δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή του CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να βασίζονται στο μεταβολισμό με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη προκάλεσε μέτρια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Μία *in vivo* μελέτη της αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά με τα υποστρώματα CYP2C9 *in vivo*.

Αποβολή:

Η συνολική κάθαρση πλάσματος της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3 l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 h. Δεν υπάρχουν στοιχεία για μη-αναμενόμενη άθροιση της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα και περίπου τα δύο-τρίτα της δόσης απεκκρίνονται από την οδό αυτή, ενώ η αποβολή με τα κόπρανα αντιστοιχεί περίπου στο 25% της δόσης. Δεν απεκκρίνεται καμία ποσότητα άθικτης δραστικής ουσίας στα ούρα ή τα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 h, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αποβολή των μεταβολιτών είναι πολύ αργή. Άθροιση μεταβολιτών στο πλάσμα αναμένεται μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα άθροιση του κύριου μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειϊκού άλατος) για τον οποίο αναμένεται άθροιση κατά 8 φορές.

Ιδιαίτεροι πληθυσμοί:

Φύλο: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, δεν παρουσιάστηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, η ηλικία δε φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον συμμετέχοντα πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg υπέδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στα ίδια όρια με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, αλλά αυξάνεται με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε κίρρωτικούς ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh B) ηπατική ανεπάρκεια, το ασύνδετο C_{max} και AUC ήταν 2- και 3-φορές υψηλότερο από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλη, με τετραπλάσια διαφορά στο AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό χρόνια αιμοκάθαρση.

Μεταφορμίνη

Απορρόφηση:

Μετά τη χορήγηση μίας από του στόματος δόσης μετοφορμίνης, το t_{max} επιτυγχάνεται σε 2,5 h. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μετοφορμίνης είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, το κλάσμα που δεν έχει απορροφηθεί και ξαναβρίσκεται στα κόπρανα είναι 20-30%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μετοφορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Υποθέτουμε ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετοφορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις μετοφορμίνης και στα συνήθη δοσολογικά προγράμματα, σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 24-48 h και είναι γενικά χαμηλότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της μετοφορμίνης (C_{max}) δεν υπερέβαιναν τα 4 µg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις. Η τροφή μειώνει την έκταση και ελαφρά καθυστερεί την απορρόφηση της μετοφορμίνης. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης των 850 mg, παρατηρήθηκαν 40% χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, 25% μείωση του AUC και 35 min παράταση του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος. Η κλινική συσχέτιση αυτών των μειώσεων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή:

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη διαιρείται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ότι στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Το μέσο V_d είχε εύρος μεταξύ 63 – 276 l.

Μεταβολισμός:

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται ακέραιο στα ούρα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή:

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι $> 400 \text{ ml/min}$, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετφορμίνη απεκκρίνεται με πειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής είναι περίπου 6,5 h. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ζώα με τα συνδυασμένα προϊόντα του AVANDAMET. Τα παρακάτω δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που διενεργήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη ή το μετφορμίνη ξεχωριστά.

Ροσιγλιταζόνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με πιθανή σημασία στην κλινική πράξη ήταν όπως ακολουθεί: Αύξηση του όγκου του πλάσματος συνοδευόμενη από μείωση των δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του βάρους του ήπατος, του ALT πλάσματος (μόνο σε σκύλους) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φάρμακα της κατηγορίας thiazolidinediones.

Σε μελέτες της αναπαραγωγικής τοξικότητας, η ροσιγλιταζόνη σε αρουραίους κατά το μέσο-το τέλος της εγκυμοσύνης σχετίστηκε με εμβρυϊκό θάνατο και καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την ωοθηκική σύνθεση οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα στο πλάσμα αυτών των ορμονών προκαλώντας επιδράσεις στον οιστρικό-έμμηνο κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα ζωικό μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με η ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη από την φαρμακολογικά δραστική δόση αύξησε τον πολλαπλασιασμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η συσχέτιση του ευρήματος αυτού είναι άγνωστη. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή μεταλλαξιογόνων αλλαγών σε κύτταρα από καρκίνο του παχέος εντέρου του ανθρώπου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* μελετών της γονοτοξικότητας και δεν υπήρξαν ενδείξεις όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες της ροσιγλιταζόνης για όλη τη διάρκεια της ζωής σε δύο είδη τρωκτικών.

Μετφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μετφορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, της γονοτοξικότητας, της πιθανότητας καρκινογένεσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Υπρομελλόζη (E464)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Μονοϋδρική λακτόζη
Ποβιδόνη (E1201)
Στεατικό μαγνήσιο.

Λεπτό υμένιο:

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (PVC/PVdC/αλουμίνιο). Κουτιά των 28, 56, 112, 336 και 360 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2003
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/1000 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ροσιγλιταζόνης (ως μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη) και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που αντιστοιχούν σε 780 mg ελεύθερης βάσης μετφορμίνης).

Έκδοχα:

Κάθε δισκίο περιέχει λακτόζη (περίπου 11 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "2/1000" στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AVANDAMET ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ιδιαίτερα υπέρβαρων ασθενών:

- που αδυνατούν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη μέγιστη ανεκτή δόση μόνο μετφορμίνης από το στόμα.
- σε τριπλή θεραπεία από το στόμα με σουλφονουρία, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή θεραπεία από το στόμα με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και σουλφονουρίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα το AVANDAMET διατίθεται στις κατάλληλες περιεκτικότητες.

Η συνήθης δόση έναρξης του AVANDAMET είναι 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης και 2000 mg/ημέρα υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αυξηθεί έως τα 8 mg/ημέρα μετά από 8 εβδομάδες αν απαιτείται μεγαλύτερος έλεγχος της γλυκαιμίας. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του AVANDAMET είναι 8 mg ροσιγλιταζόνης και 2000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η συνολική ημερήσια δόση του AVANDAMET θα πρέπει να δίνεται σε δυο χωριστές δόσεις.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τη ροσιγλιταζόνη (που προστίθεται στην κατάλληλη δόση μετφορμίνης) θα πρέπει να γίνεται πριν ο ασθενής αλλάξει τη θεραπεία του σε AVANDAMET.

Όταν είναι κλινικά σωστό, είναι δυνατόν να εξετασθεί η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη σε AVANDAMET.

Η λήψη του AVANDAMET μαζί ή αμέσως μετά το φαγητό μπορεί να μειώσει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετφορμίνη.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα (ροσιγλιταζόνη, μετφορμίνη και σουλφονυλουρία) (βλέπε παράγραφο 4.4)

- Ασθενείς σε μετφορμίνη και σουλφονυλουρία: όπου είναι δυνατόν η έναρξη με AVANDAMET μπορεί να γίνεται με 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης με τη δόση της μετφορμίνης να αντικαθιστά αυτή που ήδη λαμβάνεται. Η αύξηση του συστατικού ροσιγλιταζόνη στα 8 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται προσεκτικά μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή σχετικά με την κατακράτηση υγρών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ασθενείς σε καθιερωμένη τριπλή θεραπεία από το στόμα: όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να αντικαταστήσει τις δόσεις ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνονται.

Όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τη συγχρόνηση ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης σε υπάρχουσα διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα ώστε να απλοποιηθεί η θεραπεία.

Ηλικιωμένοι

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς και στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει η τάση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν AVANDAMET θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 $\mu\text{mol/l}$ στους άντρες και > 110 $\mu\text{mol/l}$ στις γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά και εφήβοι

Το AVANDAMET δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Το AVANDAMET αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη, τη μετφορμίνη hydrochloride ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (New York Heart Association (NYHA) στάδιο I έως IV)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
 - πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου
 - καταπληξία
- ηπατική ανεπάρκεια
- οξεία μέθη από οινόπνευμα, αλκοολισμό (βλέπε παράγραφο 4.4)
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προ-κωματώδης κατάσταση
- νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 $\mu\text{mol/l}$ στους άντρες και > 110 $\mu\text{mol/l}$ γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.4)
- οξείες καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
 - αφυδάτωση

- σοβαρή λοίμωξη
- καταπληξία
- ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών (βλέπε παράγραφο 4.4)
- γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να προκληθεί από την άθροιση μετφορμίνης. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη έχουν εμφανιστεί πρωτοπαθώς σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειωθεί με την συνεκτίμηση και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως ο ανεπαρκής έλεγχος του διαβήτη, η κετοξέωση, η παρατεταμένη νηστεία, η λήψη υπερβολικής ποσότητας οινόπνευματος, η ηπατική ανεπάρκεια και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετίζονται με υποξία.

Διάγνωση:

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι το μειωμένο pH του αίματος, τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα πάνω από 5 mmol/l και το αυξημένο χάσμα ανιόντων και η αυξημένη αναλογία γαλακτικού / πυρουβικού. Αν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται αμέσως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

Νεφρική λειτουργία

Καθώς τη μετφορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, θα πρέπει να μετρώνται τακτικά τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού:

- τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού στο ανώτερο φυσιολογικό όριο και στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, για παράδειγμα κατά το ξεκίνημα μιας αντι-υπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας ή κατά την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επισπεύσει σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη κατακράτηση υγρών. Η πιθανή συμμετοχή της κατακράτησης υγρών στην αύξηση σωματικού βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση σωματικού βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα ινσουλίνη αλλά και θεραπεία με σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι που διαθέτουν μειωμένες καρδιακές εφεδρείες, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα που να οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας. Το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση της καρδιολογικής κατάστασης.

Η χρήση του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένους κινδύνους κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η απόφαση για έναρξη χορήγησης του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση χρήσης εναλλακτικών θεραπειών. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή εάν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, ειδικά με ινσουλίνη, αλλά επίσης και με σουλφονυλουρία.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί επίσης συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας; οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί επίσης πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα ΜΣΑΦ, η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη όλα σχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η ινσουλίνη θα πρέπει να προστίθεται μόνο σε προϋπάρχουσα αγωγή με ροσιγλιταζόνη σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή επιτήρηση.

Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από το σύνολο 42 βραχυχρόνιων κλινικών μελετών έδειξε ότι η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, στο σύνολο τους τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά είναι περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και η περιφερική αρτηριακή νόσο. Συνεπώς, προληπτικά, η χρήση της ροσιγλιταζόνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με συμπτώματα ισχαιμικού μυοκαρδίου.

Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ένα ΟΣΣ δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ροσιγλιταζόνη. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς, η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει επομένως να δοθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν και θα πρέπει να διακοπεί κατά την οξεία φάση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία με την ροσιγλιταζόνη μετά την κυκλοφορία της (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ($ALT > 2.5X$ από την ανώτερη φυσιολογική τιμή). Επομένως τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας με AVANDAMET σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με AVANDAMET δε θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ($ALT > 2.5$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Αν τα επίπεδα ALT αυξηθούν κατά > 3 φορές το το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμώνται το ταχύτερο δυνατό. Αν τα επίπεδα ALT παραμένουν > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Αν οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που να υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται η ανεξήγητη ναυτία, το κοιλιακό άλγος, το αίσθημα κόπωσης, ο έμετος, η ανορεξία ή / και τα σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί η θεραπεία με AVANDAMET θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση όσο αναμένονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Αν παρατηρηθεί ίκτερος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Οφθαλμικές διαταραχές

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για έναρξη ή επιδείνωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με μείωση της οξύτητας της όρασης, έχουν γίνει με θειαζολιδινεδιόνες, περιλαμβανομένης της ροσιγλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει ή όχι ευθεία συσχέτιση μεταξύ της ροσιγλιταζόνης και του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά αυτοί που συνταγογραφούν πρέπει να επαγρυπνούν για την πιθανότητα οιδήματος της ωχράς κηλίδας εάν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές της οξύτητας της όρασης και πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο παραπομπής σε οφθαλμίατρο.

Αύξηση βάρους

Στις κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη υπήρξε ένδειξη δόσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Γι' αυτό το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνδυάστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να είναι σε κίνδυνο για δόσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειάζεται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή και μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου παράγοντα.

Χειρουργείο

Επειδή το AVANDAMET περιέχει μετοφομίνη hydrochloride, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και συνήθως δε θα πρέπει να ξαναρχίζει πριν περάσουν 48 ώρες από το χειρουργείο.

Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, λόγω του ενεργού συστατικού μετοφομίνη, το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται πριν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση, και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες, δείχνουν αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καταγμάτων οστών σε ασθενείς, ιδιαίτερα σε γυναίκες ασθενείς που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των καταγμάτων συνέβη στα άνω άκρα και στο κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων. Στις γυναίκες αυτή η αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παρατηρήθηκε μετά το πρώτο έτος της αγωγής και διήρκεσε κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη φροντίδα των ασθενών, ιδίως των γυναικών, που λαμβάνουν αγωγή με ροσιγλιταζόνη.

Άλλες προφυλάξεις

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν λάβει ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας σε προκλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.3), δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που να σχετίζονται με διαταραχές της έμμηνης ρύσης. Ως συνέπεια της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να εμφανιστεί επανεμφάνιση της ωορρηξίας σε ασθενείς που είναι ανωορρηκτικές λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Το AVANDAMET θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμιφιμπρόζιλη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμικίνη), λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπλέον το AVANDAMET πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ σιμετιδίνη) λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της μετοφομίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης του AVANDAMET εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτα τους με σωστή κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτα περιορισμένων θερμίδων.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις για παρακολούθηση του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται τακτικά.

Τα δισκία AVANDAMET περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξία γαλακτόζης, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφηση γλυκόζης.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του AVANDAMET, ωστόσο η ταυτόχρονη χρήση των ενεργών συστατικών σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και σε εκτεταμένη κλινική χρήση δεν προκάλεσε καμία απρόσμενη αλληλεπίδραση. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις συγκεκριμένες ενεργές ουσίες (ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης επί οξείας αλκοολικής μέθης (ιδιαίτερα σε περίπτωση νηστείας, κακής θρέψης ή ηπατικής ανεπάρκειας) εξαιτίας του δραστικού συστατικού μετφορμίνη που περιέχεται στο AVANDAMET (βλέπε παράγραφο 4.4). Αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα.

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την μετφορμίνη ανταγωνίζοντας την για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μια μελέτη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, αύξησε την συστηματική έκθεση (AUC) της μετφορμίνης κατά 50% και την C_{max} κατά 81%. Επομένως όταν συγχρησιμοποιούνται κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP2C9 αποτελεί μόνο δευτερεύουσα οδό μεταβολισμού.

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με γεμιφιμπροζίλη (ένας αναστολέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα τον διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να χρειασθεί μείωση της δόσης της ροσιγλιταζόνης. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 66% μείωση των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι άλλοι επαγωγείς (π.χ. φαινοϋϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο του Αγίου Ιωάννη) ενδεχομένως επηρεάζουν την έκθεση στη ροσιγλιταζόνη. Η δόση της ροσιγλιταζόνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ή αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με τον από τους στόματος αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες γλιμπενκλαμίδη και ακαρβόζη δεν προκάλεσε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το digoxin, το υπόστρωμα του CYP2C9 βαρφαρίνη, τα υποστρώματα του CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol ή norethindrone μετά τη συγχορήγηση με ροσιγλιταζόνη.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών ουσιών μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια, που προκαλεί άθροιση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται αν δεν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική.

Συνδυασμός που χρειάζεται προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά), οι β-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να κάνουν τακτικότερους ελέγχους του σακχάρου αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αν είναι απαραίτητο, η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Οι αναστολείς-MEA μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αν είναι απαραίτητο, η δοσολογία του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για το AVANDAMET δεν υπάρχουν διαθέσιμα προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

Η ροσιγλιταζόνη έχει αναφερθεί ότι διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα και ότι είναι ανιχνεύσιμη σε εμβρυικούς ιστούς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει την ύπαρξη αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Συνεπώς, το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή εάν εμφανισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με το AVANDAMET θα πρέπει να διακοπεί εκτός αν το αναμενόμενο όφελος προς τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου προς το έμβρυο.

Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η μετφορμίνη έχουν ανιχνευθεί στο γάλα πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του νεογνού στο φαρμακευτικό προϊόν. Ως εκ τούτου το AVANDAMET δε πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDAMET δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω για κάθε συστατικό του AVANDAMET. Μία ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιάζεται για τον συνδυασμό σταθερής δόσης μόνο εάν έχει παρατηρηθεί σε ένα από τα συστατικά του AVANDAMET, ή εάν εμφανίσθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που παρουσιάζεται για το συστατικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτης συχνότητας. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητων δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης. Οι κατηγορίες συχνότητων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν βάσει της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κλινικής πρακτικής. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές

($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$ περιλαμβανομένων των μεμονωμένων περιστατικών).

AVANDAMET

Στοιχεία από διπλές τυφλές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το προφίλ ασφαλείας της συγχορήγησης ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης είναι παρόμοιο με το προφίλ των συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Περιορισμένα στοιχεία για το AVANDAMET είναι επίσης συμβατά με αυτό το προφίλ συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στοιχεία κλινικών μελετών (προσθήκη ινσουλίνης σε προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET)

Σε μία μονή μελέτη (n=322) όπου η ινσουλίνη προστέθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET, δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που ήδη είχαν οριστεί για τις συνδυασμένες θεραπείες με AVANDAMET ή ροσιγλιταζόνη.

Ωστόσο ο κίνδυνος τόσο για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών, όσο και για υπογλυκαιμία είναι αυξημένος όταν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Ροσιγλιταζόνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτη συχνότητα. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητας δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης.

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την επισκόπηση κλινικών μελετών οι οποίες περιλάμβαναν πάνω από 5.000 ασθενείς που έλαβαν ροσιγλιταζόνη. Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος/ οργάνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, παρουσιάζονται στον πίνακα φθίνουσα σειρά συχνότητας για τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης σε μονοθεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας ανά θεραπευτικό σχήμα		
	Ροσιγλιταζόνη μονοθεραπεία	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
ακοκκιοκυτταραιμία			Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
ζάλη*		Συχνά	
κεφαλαλγία*			Συχνά
Καρδιακές διαταραχές			
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*			Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά

* Η επίπτωση αυτών των ανεπιθυμητών ενεργειών, της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, όπως αυτή λήφθηκε από τα δεδομένα των κλινικών μελετών, ανήκει στην κατηγορία “συχνές”.

¹ Η υπερχοληστεριναιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 5,3% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (μονοθεραπεία, διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα). Τα αυξημένα συνολικά επίπεδα χοληστερίνης σχετίστηκαν με αύξηση τόσο της LDLc όσο και της HDLc, αλλά ο λόγος ολικής χοληστερίνης/HDLc παρέμεινε αμετάβλητος ή βελτιώθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες. Συνολικά αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

² Αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε θεραπευτικά σχήματα μαζί με μία σουλφονυλουρία (είτε ως διπλή είτε ως τριπλή θεραπεία) και εμφανίσθηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε τριπλή θεραπεία από το στόμα ήταν 1,4% στη κύρια διπλή τυφλή μελέτη συγκριτικά με 0,4% για την διπλή θεραπεία μετφορμίνης και σουλφονυλουρίας. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ινσουλίνη (η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε προϋπάρχουσα αγωγή με ινσουλίνη) ήταν 2,4%, συγκριτικά με μόνο ινσουλίνη, 1,1%.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κατηγορίας I-II, επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε σε 6,4% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με 3,5% στο εικονικό φάρμακο.

³ Σε μία αναδρομική ανάλυση στοιχείων από 42 συγκεντρωτικές βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες, η συνολική επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται τυπικά με ισχαιμία μυοκαρδίου, ήταν υψηλότερη στα σχήματα που περιείχαν ροσιγλιταζόνη, 2,00% έναντι συνδυασμού δραστικού και εικονικού φαρμάκου των άλλων, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,004 – 1,69)]. Αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε καθιερωμένη θεραπεία με ινσουλίνη και σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν νιτρώδη για διεγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε μια αναθεώρηση της αναδρομικής ανάλυσης η οποία περιελάμβανε 10 περαιτέρω μελέτες που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισαγωγής, αλλά δεν ήταν διαθέσιμες κατά την αρχική ανάλυση, η συνολική επίπτωση των επεισοδίων που σχετίζονταν τυπικά με καρδιακή ισχαιμία δεν ήταν στατιστικά διαφορετική για τα φαρμακευτικά σχήματα που περιλάμβαναν ροσιγλιταζόνη, 2,21% έναντι των συνδυασμένων ενεργών και εικονικών συγκρινόμενων, 2,08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Σε μια προοπτική μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5,έτη) τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία συμβάντων καρδιαγγειακών θανάτων ή εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν παρόμοια ανάμεσα στην ροσιγλιταζόνη και των ενεργών συγκρινόμενων[HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Δυο άλλες μακράς διάρκειας προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (9,620 ασθενείς, διάρκεια μελέτης >3 ετών σε κάθε μελέτη), συνέκριναν ροσιγλιταζόνη με άλλους εγκεκριμένους από το στόματος χορηγούμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή εικονικό φάρμακο, δεν έχουν επιβεβαιώσει ή αποκλείσει τον πιθανό κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας. Στην ολότητά τους, τα διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι ατελέσφορα.

⁴ Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των οστικών καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς, που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μια μελέτη μονοθεραπείας, η συχνότητα σε γυναίκες που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη ήταν 9,3% (2,7 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με 5,1% (1,5 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη μετορμίνη ή 3,5% (1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη γλιβενκλαμίδα. Σε μια άλλη μακροχρόνια μελέτη υπήρξε αυξημένη επίπτωση των οστικών καταγμάτων για τα άτομα που άνηκαν στην ομάδα συνδυασμού της ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο [8.3% έναντι 5.3%, αναλογία κινδύνου 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ο κίνδυνος κατάγματος παρουσιάστηκε υψηλότερος στις γυναίκες έναντι της ομάδας ελέγχου [11.5% έναντι 6.3%, αναλογία κινδύνου 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], από ότι στους άντρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [5.3% έναντι 4.3%, αναλογία κινδύνου 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε άντρες μετά από μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης. Η πλειονότητα των καταγμάτων στις καταγράφηκε στα άνω άκρα και τα κατώτερα άκρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές με ροσιγλιταζόνη τα περιστατικά αύξησης της ALT περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν ίσα με το εικονικό (0,2%) και χαμηλότερα από αυτά των δραστικών συγκριτικών φαρμάκων (μετορμίνη/σουλφονουλourίες 0,5%). Η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ και τα χοληφόρα ήταν <1,5% σε κάθε ομάδα και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στα δεδομένα των κλινικών μελετών, έχουν αναγνωρισθεί και ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης μετά την έγκριση, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού)	
αναφυλακτική αντίδραση	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	
οίδημα της ωχράς κηλίδας	Σπάνια
Καρδιακές διαταραχές	
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/πνευμονικό οίδημα	Σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία ή οποία πρωτογενώς ανιχνεύεται από την αύξηση των ηπατικών ενζύμων ⁵	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος)	
αγγειοοίδημα	Πολύ σπάνια
δερματικές αντιδράσεις (π.χ κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα)	Πολύ σπάνια

⁵ Σπάνιες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Μετορμίνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες και στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία συστήματος οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητων βασίσθηκαν στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος μετορμίνη που διατίθεται στην ΕΕ.

Πίνακας 3. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μετφορμίνης που αναφέρθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
γαστρεντερικά συμπτώματα ⁶	Πολύ συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
γαλακτική οξέωση	Πολύ σπάνια
έλλειψη βιταμίνης B12 ⁷	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
μεταλλική γεύση	Συχνά
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία	Πολύ σπάνια
ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
κνίδωση	Πολύ σπάνια
ερύθημα	Πολύ σπάνια
κνησμός	Πολύ σπάνια

⁶ Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η ανορεξία εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υφίστανται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

⁷ Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B12 που πολύ σπάνια μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε κλινικά σημαντική έλλειψη βιταμίνης B12 (π.χ μεγαλοβλαστική αναιμία).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την υπερδοσολογία AVANDAMET.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία από ροσιγλιταζόνη στον άνθρωπο. Σε κλινικές μελέτες σε εθελοντές η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε μονήρεις δόσεις από το στόμα μέχρι και 20 φορές και έγινε καλά ανεκτή.

Η μεγάλη υπερδοσολογία μετφορμίνης (ή συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για γαλακτική οξέωση) μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση η οποία αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνίσταται η έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση, ωστόσο η ροσιγλιταζόνη παρουσιάζει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, κωδικός ATC: A10BD03

Το AVANDAMET συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: Την μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και την υδροχλωρική μετφορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδινών. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διγουανιδίνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Ροσιγλιταζόνη

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) πυρηνικού υποδοχέα και είναι μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονικών αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία ελαττώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μυς και στο ήπαρ.

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης έχει αποδειχθεί σε διάφορα μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως φαίνεται από την αυξημένη μάζα των νησίδων του παγκρέατος και το περιεχόμενο σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας σε μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Η ροσιγλιταζόνη δεν διέγειρε την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης ούτε προκάλεσε υπογλυκαιμία σε αρουραίους και ποντίκια. Ο κύριος μεταβολίτης (ένα παρα-υδρόξυ θειϊκό άλας) με υψηλή συγγένεια με τον ανθρώπινο PPAR γ , παρουσίασε σχετικά υψηλή δραστηριότητα σε μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκα ποντίκια. Η κλινική σχετικότητα της παρατήρησης αυτής δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως.

Σε κλινικές μελέτες, οι επιδράσεις στη μείωση της γλυκόζης που παρατηρήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη είναι σταδιακές κατά την έναρξη της θεραπείας και οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) ήταν εμφανείς μετά από σχεδόν 8 εβδομάδες θεραπείας. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μειώσεις τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής.

Η ροσιγλιταζόνη συσχετίστηκε με αυξήσεις του βάρους. Σε μηχανιστικές μελέτες, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών β -κυττάρων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε επίσης με σημαντικές μειώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ως συνέπεια διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η συνδυασμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη οδήγησε σε αθροιστικές επιδράσεις στον έλεγχο της γλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, η ροσιγλιταζόνη χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα σε διπλή θεραπεία από το στόμα με μετφορμίνη προκάλεσε παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Πιο έντονη επίδραση στη μείωση της ινσουλίνης παρατηρήθηκε σε παχύσαρκους ασθενείς. Δε ολοκληρώθηκε μελέτη αποτελέσματος με τη ροσιγλιταζόνη, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο από τη ροσιγλιταζόνη δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη σε 197 παιδιά (10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο HbA1c από την βασική τιμή επιτεύχθηκε μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης. Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ανωτερότητα ως προς τη μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με

ροσιγλιταζόνη, δεν υπήρξαν νεώτερες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια σε παιδιά συγκριτικά με ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια θεραπείας 4-6 έτη (διάμεση διάρκεια 4 ετών), κατά την οποία η ροσιγλιταζόνη σε δόσεις 4 έως 8 mg/ημέρα συγκρίθηκε με τη μετφορμίνη (500 mg έως 2000 mg/ημέρα) και τη γλιβενκλαμίδα (2.5 έως 15 mg/ημέρα) σε 4351 ασθενείς οι οποίοι ήταν ελεύθεροι θεραπείας και οι οποίοι είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί (≤ 3 έτη) με διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της μονοθεραπείας (FPG >10.0 mmol/L) κατά 63% συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% συγκριτικά με τη μετφορμίνη (HR 0.68, CI 0.55-0.85) κατά τη διάρκεια της μελέτης (έως 72 μήνες θεραπείας). Αυτό μεταφράζεται σε μια αθροιστική επίπτωση αποτυχίας της θεραπείας της τάξης του 10.3% για τη ροσιγλιταζόνη, 14.8% για τη μετφορμίνη και 23.3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα. Συνολικά, 43%, 47% και 42% των ατόμων στις ομάδες ροσιγλιταζόνης, γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης αντίστοιχα αποσύρθηκαν λόγω αιτιών άλλων από την αποτυχία της μονοθεραπείας. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων στην εξέλιξη της νόσου ή στην μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή έκβαση δεν έχει προσδιορισθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτή την μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε μία από τις θεραπείες, περιλαμβανομένης της συνεχόμενης αύξησης βάρους με τη ροσιγλιταζόνη. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η κλινική δοκιμή RECORD (Αξιολόγηση της Ροσιγλιταζόνης για Καρδιακά Αποτελέσματα και Ρύθμιση της γλυκαιμίας στον Διαβήτη), ήταν μια μεγάλη (4,447 άτομα), ανοικτή προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5 χρόνια), στην οποία ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ο οποίος ελεγχόταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη ροσιγλιταζόνης, μετφορμίνης ή σουλφονυλουρίας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 7 έτη. Το καταληκτικό πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου (το οποίο περιλάμβανε νοσηλεία λόγω καρδιακής κάμψης) ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι μέσες δόσεις κατά το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Τυχαιοποιημένη θεραπεία [†]	Μέση δόση κατά το τέλος της θεραπείας τυχαιοποίησης
Ροσιγλιταζόνη (είτε σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη)	6.7 (1.9) mg
Σουλφονυλουρία (με συγχρηγούμενη μετφορμίνη)	
Γλιμεριπιδή*	3.6 (1.8) mg
μετφορμίνη (με συγχρηγούμενη σουλφονυλουρία)	1995.5 (682.6) mg

*Παρόμοιες σχετικές αποτελεσματικές δόσεις (δηλ. περίπου η μισή μέγιστη δόση) για άλλες σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδα και γλυκαζίδη).

[†] Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επιλεγμένη θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση σε συνδυασμό με τη σωστή συγχρηγούμενη θεραπεία και με αξιολογήσιμα δεδομένα.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταληκτικών πρωτευόντων τελικών σημείων για τη ροσιγλιταζόνη (321/2220) έναντι της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), γεγονός που συμφωνεί με το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας του 1,20 (μη κατωτερότητα $p = 0.02$). Τα HR και CI για σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν: θάνατος από κάθε αιτία (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Μείζονα Ανεπιθύμητα καρδιακά Επεισόδια – καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), καρδιαγγειακός θάνατος (HR 0.84, CI 0.59-1.18), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 1.14, CI 0.80-1.63) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0.72, CI 0.49-1.06). Σε μια υπομελέτη στους 18 μήνες, η διπλή θεραπεία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν μη κατώτερη από τον

συνδυασμό σουλφονυλουρίας συν μετφορμίνης για την μείωση της HbA1c. Κατά την τελική ανάλυση στα 5 χρόνια παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μείωση της HbA1c κατά 0,14% έναντι της αρχικής τιμής στους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη ροσιγλιταζόνης έναντι αύξησης κατά 0,17% για τους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη σουλφονυλουρίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με τυχαιοποιημένη θεραπεία διπλού συνδυασμού ($p < 0.0001$ για τη διαφορά θεραπείας). Παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση μείωση της HbA1c κατά 0,24% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη μετφορμίνης ($p = 0,0083$ για διαφορά θεραπείας). Υπήρξε μια σημαντική αύξηση της καρδιακής κάμψης (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) και των οστικών καταγμάτων (Αναλογία Κινδύνου 1.57, CI 1.26-1.97) στις θεραπείες που περιείχαν ροσιγλιταζόνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ένα σύνολο 564 ασθενών αποσύρθηκε από την καρδιαγγειακή παρακολούθηση το οποίο αποτελείτο κατά 12,3% από ασθενείς με ροσιγλιταζόνη και κατά 13% από ασθενείς της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο, αντιπροσωπεύοντας το 7,2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και 2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιυπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- με μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης στους μυς, αυξάνοντας ελαφρά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη χρήση της
- με καθυστέρηση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας πάνω στη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς κάποιων συγκεκριμένου τύπου μεταφορέων γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση του στη γλυκαιμία, τη μετφορμίνη έχει θετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό φάνηκε σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDLc και τα τριγλυκερίδια.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει τα μακροπρόθεσμα οφέλη του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη μετά την αποτυχία της δίαιτας δείχνουν:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι μόνο της δίαιτας (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0023$, και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0034$ σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p = 0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι μόνο της δίαιτας 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,01$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

AVANDAMET

Απορρόφηση:

Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στα χαρακτηριστικά απορρόφησης της ροσιγλιταζόνης και της μετφορμίνης από το δισκίο AVANDAMET και από αυτά που λαμβάνονται από τα δισκία μηλεϊκής ροσιγλιταζόνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης, αντίστοιχα.

Η τροφή δεν είχε επίδραση στο AUC της ροσιγλιταζόνης ή της μετφορμίνης όταν το AVANDAMET χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση κορεσμού, το C_{max} ήταν χαμηλότερο (22% ροσιγλιταζόνη και 15% μετφορμίνη) και το t_{max} παρουσίαζε καθυστέρηση (κατά περίπου 1,5h ροσιγλιταζόνη και 0,5h μετφορμίνη). Αυτή η επίδραση της τροφής δε θεωρείται κλινικά σημαντική.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καθενός ενεργού συστατικού του AVANDAMET.

Ροσιγλιταζόνη

Απορρόφηση:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση 4 και 8 mg από του στόματος δόσης είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα φτάνουν στο μέγιστο σε περίπου 1 h μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι κατά προσέγγιση ανάλογες με τη δόση εντός του θεραπευτικού εύρους.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με την τροφή δεν προκάλεσε αλλαγή στη συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση του C_{max} (περίπου 20-28%) και καθυστέρηση του t_{max} (περίπου 1,75 h) συγκριτικά με τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Οι μικρές αυτές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές και, ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης κάποια ιδιαίτερη χρονική στιγμή σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από τις αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 l σε υγιείς εθελοντές. Η σύνδεση της ροσιγλιταζόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ή την ηλικία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) είναι πολύ υψηλή (> 99,99%).

Μεταβολισμός:

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και καμιά ποσότητα από τη μητρική ουσία δεν απεκκρίνεται όπως είναι. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι η N-διμεθυλίωση και υδροξυλίωση, ακολουθούμενη από σύνδεση με θειικό και γλυκουρονικό οξύ. Η συμβολή του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης δεν έχει αποσαφηνιστεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συμβάλει στη δράση αυτή. Ωστόσο, αυτό δεν εγείρει ανησυχία ως προς την ασφάλεια όσων αφορά τον πληθυσμό στόχο ή κάποιους ειδικούς πληθυσμούς καθώς η ηπατική ανεπάρκεια αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III συμπεριλάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, με ελάχιστη συμβολή και του CYP2C9.

Καθώς δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή του CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να βασίζονται στο μεταβολισμό με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη προκάλεσε μέτρια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Μία *in vivo* μελέτη της αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά με τα υποστρώματα CYP2C9 *in vivo*.

Αποβολή:

Η συνολική κάθαρση πλάσματος της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3 l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 h. Δεν υπάρχουν στοιχεία για μη-αναμενόμενη άθροιση της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα και περίπου τα δύο-τρίτα της δόσης απεκκρίνονται από την οδό αυτή, ενώ η αποβολή με τα κόπρανα αντιστοιχεί περίπου στο 25% της δόσης. Δεν απεκκρίνεται καμία ποσότητα άθικτης δραστικής ουσίας στα ούρα ή τα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 h, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αποβολή των μεταβολιτών είναι πολύ αργή. Άθροιση μεταβολιτών στο πλάσμα αναμένεται μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα άθροιση του κύριου μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειϊκού άλατος) για τον οποίο αναμένεται άθροιση κατά 8 φορές.

Ιδιαίτεροι πληθυσμοί:

Φύλο: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, δεν παρουσιάστηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, η ηλικία δε φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον συμμετέχοντα πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg υπέδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στα ίδια όρια με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, αλλά αυξάνεται με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε κίρρωτικούς ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh B) ηπατική ανεπάρκεια, το ασύνδετο C_{max} και AUC ήταν 2- και 3-φορές υψηλότερο από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλη, με τετραπλάσια διαφορά στο AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό χρόνια αιμοκάθαρση.

Μεταφορμίνη

Απορρόφηση:

Μετά τη χορήγηση μίας από του στόματος δόσης μετοφορμίνης, το t_{max} επιτυγχάνεται σε 2,5 h. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μετοφορμίνης είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, το κλάσμα που δεν έχει απορροφηθεί και ξαναβρίσκεται στα κόπρανα είναι 20-30%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μετοφορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Υποθέτουμε ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετοφορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις μετοφορμίνης και στα συνήθη δοσολογικά προγράμματα, σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 24-48 h και είναι γενικά χαμηλότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της μετοφορμίνης (C_{max}) δεν υπερέβαιναν τα 4 µg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει την έκταση και ελαφρά καθυστερεί την απορρόφηση της μετοφορμίνης. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης των 850 mg, παρατηρήθηκαν 40% χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, 25% μείωση του AUC και 35 min παράταση του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος. Η κλινική συσχέτιση αυτών των μειώσεων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή:

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μεταφορμίνη διαιρείται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ότι στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Το μέσο V_d είχε εύρος μεταξύ 63 – 276 l.

Μεταβολισμός:

Η μεταφορμίνη απεκκρίνεται ακέραιο στα ούρα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή:

Η νεφρική κάθαρση της μεταφορμίνης είναι $> 400 \text{ ml/min}$, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μεταφορμίνη απεκκρίνεται με πειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής είναι περίπου 6,5 h. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεταφορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ζώα με τα συνδυασμένα προϊόντα του AVANDAMET. Τα παρακάτω δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που διενεργήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη ή τη μεταφορμίνη ξεχωριστά.

Ροσιγλιταζόνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με πιθανή σημασία στην κλινική πράξη ήταν όπως ακολουθεί: Αύξηση του όγκου του πλάσματος συνοδευόμενη από μείωση των δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του βάρους του ήπατος, του ALT πλάσματος (μόνο σε σκύλους) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φάρμακα της κατηγορίας thiazolidinediones.

Σε μελέτες της αναπαραγωγικής τοξικότητας, η ροσιγλιταζόνη σε αρουραίους κατά το μέσο-το τέλος της εγκυμοσύνης σχετίστηκε με εμβρυϊκό θάνατο και καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την ωοθηκική σύνθεση οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα στο πλάσμα αυτών των ορμονών προκαλώντας επιδράσεις στον οιστρικό-έμμηνο κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα ζωικό μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με η ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη από την φαρμακολογικά δραστική δόση αύξησε τον πολλαπλασιασμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η συσχέτιση του ευρήματος αυτού είναι άγνωστη. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή μεταλλαξιογόνων αλλαγών σε κύτταρα από καρκίνο του παχέος εντέρου του ανθρώπου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* μελετών της γονοτοξικότητας και δεν υπήρξαν ενδείξεις όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες της ροσιγλιταζόνης για όλη τη διάρκεια της ζωής σε δύο είδη τρωκτικών.

Μεταφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μεταφορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, της γονοτοξικότητας, της πιθανότητας καρκινογένεσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Υπρομελλόζη (E464)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Μονοϋδρική λακτόζη
Ποβιδόνη (E1201)
Στεατικό μαγνήσιο.

Λεπτό υμένιο:

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξειδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (PVC/PVdC/αλουμίνιο). Κουτιά των 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 και 180 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2003

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 4 mg/1000 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg ροσιγλιταζόνης (ως μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη) και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που αντιστοιχούν σε 780 mg ελεύθερης βάσης μετφορμίνης).

Έκδοχα:

Κάθε δισκίο περιέχει λακτόζη (περίπου 23 mg).

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο χρώματος ροζ μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "4/1000" στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AVANDAMET ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ιδιαίτερα υπέρβαρων ασθενών:

- που αδυνατούν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη μέγιστη ανεκτή δόση μόνο μετφορμίνης από το στόμα.
- σε τριπλή θεραπεία από το στόμα με σουλφονουρία, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή θεραπεία από το στόμα με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και σουλφονουρίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα το AVANDAMET διατίθεται στις κατάλληλες περιεκτικότητες.

Η συνήθης δόση έναρξης του AVANDAMET είναι 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης και 2000 mg/ημέρα υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αυξηθεί έως τα 8 mg/ημέρα μετά από 8 εβδομάδες αν απαιτείται μεγαλύτερος έλεγχος της γλυκαιμίας. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του AVANDAMET είναι 8 mg ροσιγλιταζόνης και 2000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Η συνολική ημερήσια δόση του AVANDAMET θα πρέπει να δίνεται σε δυο χωριστές δόσεις.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τη ροσιγλιταζόνη (που προστίθεται στην κατάλληλη δόση μετφορμίνης) θα πρέπει να γίνεται πριν ο ασθενής αλλάξει τη θεραπεία του σε AVANDAMET.

Όταν είναι κλινικά σωστό, είναι δυνατόν να εξετασθεί η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη σε AVANDAMET.

Η λήψη του AVANDAMET μαζί ή αμέσως μετά το φαγητό μπορεί να μειώσει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετφορμίνη.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα (ροσιγλιταζόνη, μετφορμίνη και σουλφονυλουρία) (βλέπε παράγραφο 4.4)

- Ασθενείς σε μετφορμίνη και σουλφονυλουρία: όπου είναι δυνατόν η έναρξη με AVANDAMET μπορεί να γίνεται με 4 mg/ημέρα ροσιγλιταζόνης με τη δόση της μετφορμίνης να αντικαθιστά αυτή που ήδη λαμβάνεται. Η αύξηση του συστατικού ροσιγλιταζόνης στα 8 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται προσεκτικά μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή σχετικά με την κατακράτηση υγρών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ασθενείς σε καθιερωμένη τριπλή θεραπεία από το στόμα: όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να αντικαταστήσει τις δόσεις ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνονται.

Όπου είναι δυνατόν, το AVANDAMET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τη συγχρόνηση ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης σε υπάρχουσα διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα ώστε να απλοποιηθεί η θεραπεία.

Ηλικιωμένοι

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς και στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει η τάση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν AVANDAMET θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 $\mu\text{mol/l}$ στους άντρες και > 110 $\mu\text{mol/l}$ στις γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά και εφήβοι

Το AVANDAMET δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Το AVANDAMET αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη, τη μετφορμίνη hydrochloride ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (New York Heart Association (NYHA) στάδιο I έως IV)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
 - πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου
 - καταπληξία
- ηπατική ανεπάρκεια
- οξεία μέθη από οινόπνευμα, αλκοολισμό (βλέπε παράγραφο 4.4)
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προ-κωματώδης κατάσταση
- νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 $\mu\text{mol/l}$ στους άντρες και > 110 $\mu\text{mol/l}$ γυναίκες ή / και κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.4)
- οξείες καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως:

- αφυδάτωση
- σοβαρή λοίμωξη
- καταπληξία
- ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών (βλέπε παράγραφο 4.4)
- γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να προκληθεί από την άθροιση μετορμίνης. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετορμίνη έχουν εμφανιστεί πρωτοπαθώς σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειωθεί με την συνεκτίμηση και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως ο ανεπαρκής έλεγχος του διαβήτη, η κετοξέωση, η παρατεταμένη νηστεία, η λήψη υπερβολικής ποσότητας οινόπνευματος, η ηπατική ανεπάρκεια και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετίζονται με υποξία.

Διάγνωση:

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι το μειωμένο pH του αίματος, τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα πάνω από 5 mmol/l και το αυξημένο χάσμα ανιόντων και η αυξημένη αναλογία γαλακτικού / πυρουβικού. Αν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται αμέσως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, θα πρέπει να μετρώνται τακτικά τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού:

- τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού στο ανώτερο φυσιολογικό όριο και στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, για παράδειγμα κατά το ξεκίνημα μιας αντι-υπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας ή κατά την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επισπεύσει σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη κατακράτηση υγρών. Η πιθανή συμμετοχή της κατακράτησης υγρών στην αύξηση σωματικού βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση σωματικού βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα ινσουλίνη αλλά και θεραπεία με σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι που διαθέτουν μειωμένες καρδιακές εφεδρείες, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα που να οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας. Το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση της καρδιολογικής κατάστασης.

Η χρήση του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένους κινδύνους κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η απόφαση για έναρξη χορήγησης του AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση χρήσης εναλλακτικών θεραπειών. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή εάν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, ειδικά με ινσουλίνη, αλλά επίσης και με σουλφονυλουρία.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί επίσης συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας; οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί επίσης πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα ΜΣΑΦ, η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη όλα σχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η ινσουλίνη θα πρέπει να προστίθεται μόνο σε προϋπάρχουσα αγωγή με ροσιγλιταζόνη σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή επιτήρηση.

Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από το σύνολο 42 βραχυχρόνιων κλινικών μελετών έδειξε ότι η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, στο σύνολο τους τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά είναι περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Συνεπώς, προληπτικά, η χρήση της ροσιγλιταζόνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με συμπτώματα ισχαιμικού μυοκαρδίου.

Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ένα ΟΣΣ δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ροσιγλιταζόνη. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς, η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει επομένως να δοθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν και θα πρέπει να διακοπεί κατά την οξεία φάση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία με την ροσιγλιταζόνη μετά την κυκλοφορία της (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT >2.5X από την ανώτερη φυσιολογική τιμή). Επομένως τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας με AVANDAMET σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με AVANDAMET δε θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT >2.5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Αν τα επίπεδα ALT αυξηθούν κατά > 3 φορές το το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμώνται το ταχύτερο δυνατό. Αν τα επίπεδα ALT παραμένουν > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Αν οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που να υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται η ανεξήγητη ναυτία, το κοιλιακό άλγος, το αίσθημα κόπωσης, ο έμετος, η ανορεξία ή / και τα σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί η θεραπεία με AVANDAMET θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση όσο αναμένονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Αν παρατηρηθεί ίκτερος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Οφθαλμικές διαταραχές

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για έναρξη ή επιδείνωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με μείωση της οξύτητας της όρασης, έχουν γίνει με θειαζολιδινεδιόνες, περιλαμβανομένης της ροσιγλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει ή όχι ευθεία συσχέτιση μεταξύ της ροσιγλιταζόνης και του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά αυτοί που συνταγογραφούν πρέπει να επαγρυπνούν για την πιθανότητα οιδήματος της ωχράς κηλίδας εάν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές της οξύτητας της όρασης και πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο παραπομπής σε οφθαλμίατρο.

Αύξηση βάρους

Στις κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη υπήρξε ένδειξη δόσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Γι' αυτό το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνδυάστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AVANDAMET.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το AVANDAMET σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη μπορεί να είναι σε κίνδυνο για δόσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειάζεται αυξημένη παρακολούθηση του ασθενή και μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου παράγοντα.

Χειρουργείο

Επειδή το AVANDAMET περιέχει μετοφομίνη hydrochloride, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και συνήθως δε θα πρέπει να ξαναρχίζει πριν περάσουν 48 ώρες από το χειρουργείο.

Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, λόγω του ενεργού συστατικού μετοφομίνη, το AVANDAMET θα πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται πριν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση, και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες, κατέδειξαν αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καταγμάτων οστών (σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παράγραφο 4.8)). Η πλειονότητα των καταγμάτων συνέβη στα άνω άκρα και στο κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων. Στις γυναίκες αυτή η αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παρατηρήθηκε μετά το πρώτο έτος της αγωγής και διήρκεσε κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη φροντίδα των ασθενών, ιδίως των γυναικών, που λαμβάνουν αγωγή με ροσιγλιταζόνη.

Άλλες προφυλάξεις

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν λάβει ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας σε προκλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.3), δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που να σχετίζονται με διαταραχές της έμμηνης ρύσης. Ως συνέπεια της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να εμφανιστεί επανεμφάνιση της ωορρηξίας σε ασθενείς που είναι ανωορρηκτικές λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Το AVANDAMET θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμιφιμπρόζη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμπικίνη), λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπλέον το AVANDAMET πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ σιμετιδίνη) λόγω της επίδρασης στην φαρμακοκινητική της μετοφομίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης του AVANDAMET εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτα τους με σωστή κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτα περιορισμένων θερμίδων.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις για παρακολούθηση του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται τακτικά.

Τα δισκία AVANDAMET περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξία γαλακτόζης, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφηση γλυκόζης.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του AVANDAMET, ωστόσο η ταυτόχρονη χρήση των ενεργών συστατικών σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και σε εκτεταμένη κλινική χρήση δεν προκάλεσε καμία απρόσμενη αλληλεπίδραση. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις συγκεκριμένες ενεργές ουσίες (ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης επί οξείας αλκοολικής μέθης (ιδιαίτερα σε περίπτωση νηστείας, κακής θρέψης ή ηπατικής ανεπάρκειας) εξαιτίας του δραστικού συστατικού μετφορμίνη που περιέχεται στο AVANDAMET (βλέπε παράγραφο 4.4). Αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα.

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την μετφορμίνη ανταγωνίζοντας την για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μια μελέτη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, αύξησε την συστηματική έκθεση (AUC) της μετφορμίνης κατά 50% και την C_{max} κατά 81%. Επομένως όταν συγχρησιμοποιούνται κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP2C9 αποτελεί μόνο δευτερεύουσα οδό μεταβολισμού.

Η συγχρόνηση της ροσιγλιταζόνης με γεμιφιμπροζίλη (ένας αναστολέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα τον διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να χρειασθεί μείωση της δόσης της ροσιγλιταζόνης. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχρόνηση της ροσιγλιταζόνης με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 66% μείωση των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι άλλοι επαγωγείς (π.χ. φαινοϋϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο του Αγίου Ιωάννη) ενδεχομένως επηρεάζουν την έκθεση στη ροσιγλιταζόνη. Η δόση της ροσιγλιταζόνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ή αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσιγλιταζόνης με τον από τους στόματος αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες γλιμπενκλαμίδη και ακαρβόζη δεν προκάλεσε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το digoxin, το υπόστρωμα του CYP2C9 βαρφαρίνη, τα υποστρώματα του CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol ή norethindrone μετά τη συγχρόνηση με ροσιγλιταζόνη.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών ουσιών μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια, που προκαλεί άθροιση μετορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν, ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επανεισάγεται αν δεν περάσουν 48 ώρες από την εξέταση και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί φυσιολογική.

Συνδυασμός που χρειάζεται προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά), οι β-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να κάνουν τακτικότερους ελέγχους του σακχάρου αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αν είναι απαραίτητο, η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Οι αναστολείς-MEA μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αν είναι απαραίτητο, η δοσολογία του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ροσιγλιταζόνη έχει αναφερθεί ότι διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα και ότι είναι ανιχνεύσιμη σε εμβρυικούς ιστούς. Για το AVANDAMET δεν υπάρχουν διαθέσιμα προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει την ύπαρξη αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Συνεπώς, το AVANDAMET δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή εάν εμφανισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με το AVANDAMET θα πρέπει να διακοπεί εκτός αν το αναμενόμενο όφελος προς τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου προς το έμβρυο.

Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η μετορμίνη έχουν ανιχνευθεί στο γάλα πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του νεογνού στο φαρμακευτικό προϊόν. Ως εκ τούτου το AVANDAMET δε πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDAMET δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω για κάθε συστατικό του AVANDAMET. Μία ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιάζεται για τον συνδυασμό σταθερής δόσης μόνο εάν έχει παρατηρηθεί σε ένα από τα συστατικά του AVANDAMET, ή εάν εμφανίσθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που παρουσιάζεται για το συστατικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτης συχνότητας. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητων δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης. Οι κατηγορίες συχνότητων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν βάσει της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κλινικής πρακτικής. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές

($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$ περιλαμβανομένων των μεμονωμένων περιστατικών).

AVANDAMET

Στοιχεία από διπλές τυφλές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το προφίλ ασφαλείας της συγχωρήγησης ροσιγλιταζόνης και μετφορμίνης είναι παρόμοιο με το προφίλ των συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Περιορισμένα στοιχεία για το AVANDAMET είναι επίσης συμβατά με αυτό το προφίλ συνδυασμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στοιχεία κλινικών μελετών (προσθήκη ινσουλίνης σε προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET)

Σε μία μονή μελέτη (n=322) όπου η ινσουλίνη προστέθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αγωγή με AVANDAMET, δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που ήδη είχαν οριστεί για τις συνδυασμένες θεραπείες με AVANDAMET ή ροσιγλιταζόνη.

Ωστόσο ο κίνδυνος τόσο για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με κατακράτηση υγρών, όσο και για υπογλυκαιμία είναι αυξημένος όταν το AVANDAMET χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Ροσιγλιταζόνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτη συχνότητα. Για τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η κατηγορία συχνότητας αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη δόση ροσιγλιταζόνης. Οι κατηγορίες συχνότητας δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες περιλαμβανομένων της διάρκειας της μελέτης, των προϋπαρχόντων συνθηκών και των χαρακτηριστικών του ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης.

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την επισκόπηση κλινικών μελετών οι οποίες περιλάμβαναν πάνω από 5.000 ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη. Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος/ οργάνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, παρουσιάζονται στον πίνακα φθίνουσα σειρά συχνότητας για τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης σε μονοθεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας ανά θεραπευτικό σχήμα		
	Ροσιγλιταζόνη μονοθεραπεία	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη	Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
ακοκκιοκυτταραιμία			Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
ζάλη*		Συχνά	
κεφαλαλγία*			Συχνά
Καρδιακές διαταραχές			
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*			Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά

* Η επίπτωση αυτών των ανεπιθυμητών ενεργειών, της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, όπως αυτή λήφθηκε από τα δεδομένα των κλινικών μελετών, ανήκει στην κατηγορία “συχνές”.

¹ Η υπερχοληστεριναιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 5,3% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (μονοθεραπεία, διπλή ή τριπλή θεραπεία από το στόμα). Τα αυξημένα συνολικά επίπεδα χοληστερίνης σχετίστηκαν με αύξηση τόσο της LDLc όσο και της HDLc, αλλά ο λόγος ολικής χοληστερίνης/HDLc παρέμεινε αμετάβλητος ή βελτιώθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες. Συνολικά αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

² Αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε θεραπευτικά σχήματα μαζί με μία σουλφονυλουρία (είτε ως διπλή είτε ως τριπλή θεραπεία) και εμφανίσθηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε τριπλή θεραπεία από το στόμα ήταν 1,4% στη κύρια διπλή τυφλή μελέτη συγκριτικά με 0,4% για την διπλή θεραπεία μετφορμίνης και σουλφονυλουρίας. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ινσουλίνη (η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε προϋπάρχουσα αγωγή με ινσουλίνη) ήταν 2,4%, συγκριτικά με μόνο ινσουλίνη, 1,1%.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κατηγορίας I-II, επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε σε 6,4% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με 3,5% στο εικονικό φάρμακο.

³ Σε μία αναδρομική ανάλυση στοιχείων από 42 συγκεντρωτικές βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες, η συνολική επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται τυπικά με ισχαιμία μυοκαρδίου, ήταν υψηλότερη στα σχήματα που περιείχαν ροσιγλιταζόνη, 2,00% έναντι συνδυασμού δραστικού και εικονικού φαρμάκου των άλλων, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,004 – 1,69)]. Αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε όταν η ροσιγλιταζόνη προστέθηκε σε καθιερωμένη θεραπεία με ινσουλίνη και σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν νιτρώδη για διεγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε μια αναθεώρηση της αναδρομικής ανάλυσης η οποία περιελάμβανε 10 περαιτέρω μελέτες που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισαγωγής, αλλά δεν ήταν διαθέσιμες κατά την αρχική ανάλυση, η συνολική επίπτωση των επεισοδίων που σχετίζονταν τυπικά με καρδιακή ισχαιμία δεν ήταν στατιστικά διαφορετική για τα φαρμακευτικά σχήματα που περιλάμβαναν ροσιγλιταζόνη, 2,21% έναντι των συνδυασμένων ενεργών και εικονικών συγκρινόμενων, 2,08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Σε μια προοπτική μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5,έτη) τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία συμβάντων καρδιαγγειακών θανάτων ή εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν παρόμοια ανάμεσα στην ροσιγλιταζόνη και των ενεργών συγκρινόμενων[HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Δυο άλλες μακράς διάρκειας προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (9,620 ασθενείς, 9,620 ασθενείς, διάρκεια μελέτης >3 ετών σε κάθε μελέτη), συνέκριναν ροσιγλιταζόνη με άλλους εγκεκριμένους από του στόματος χορηγούμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή εικονικό φάρμακο, δεν έχουν επιβεβαιώσει ή αποκλείσει τον πιθανό κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας. Στην ολότητά τους, τα διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιακής ισχαιμίας είναι ατελέσφορα.

⁴ Μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των οστικών καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες ασθενείς, που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μια μελέτη μονοθεραπείας, η συχνότητα σε γυναίκες που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη ήταν 9,3% (2,7 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με 5,1% (1,5 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη μετορμίνη ή 3,5% (1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη γλιβενκλαμίδα. Σε μια άλλη μακροχρόνια μελέτη υπήρξε αυξημένη επίπτωση των οστικών καταγμάτων για τα άτομα που ανήκαν στην ομάδα συνδυασμού της ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο [8.3% έναντι 5.3%, αναλογία κινδύνου 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ο κίνδυνος κατάγματος παρουσιάστηκε υψηλότερος στις γυναίκες έναντι της ομάδας ελέγχου [11.5% έναντι 6.3%, αναλογία κινδύνου 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], από ότι στους άντρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [5.3% έναντι 4.3%, αναλογία κινδύνου 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε άντρες μετά από μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης. Η πλειονότητα των καταγμάτων στις γυναίκες που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη καταγράφηκε στα άνω άκρα και τα κατώτερα άκρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές με ροσιγλιταζόνη τα περιστατικά αύξησης της ALT περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν ίσα με το εικονικό (0,2%) και χαμηλότερα από αυτά των δραστικών συγκριτικών φαρμάκων (μετορμίνη/σουλφονουλινίδια 0,5%). Η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ και τα χοληφόρα ήταν <1,5% σε κάθε ομάδα και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στα δεδομένα των κλινικών μελετών, έχουν αναγνωρισθεί και ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ροσιγλιταζόνης μετά την έγκριση, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού)	
αναφυλακτική αντίδραση	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	
οίδημα της ωχράς κηλίδας	Σπάνια
Καρδιακές διαταραχές	
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/πνευμονικό οίδημα	Σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία ή οπόδια πρωτογενώς ανιχνεύεται από την αύξηση των ηπατικών ενζύμων ⁵	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος)	
αγγειοοίδημα	Πολύ σπάνια
δερματικές αντιδράσεις (π.χ κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα)	Πολύ σπάνια

⁵ Σπάνιες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση.

Μετορμίνη

Στοιχεία από κλινικές μελέτες και στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία συστήματος οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητων βασίσθηκαν στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος μετορμίνη που διατίθεται στην ΕΕ.

Πίνακας 3. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μετφορμίνης που αναφέρθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
γαστρεντερικά συμπτώματα ⁶	Πολύ συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
γαλακτική οξέωση	Πολύ σπάνια
έλλειψη βιταμίνης B12 ⁷	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
μεταλλική γεύση	Συχνά
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
ηπατική δυσλειτουργία	Πολύ σπάνια
Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
κνίδωση	Πολύ σπάνια
Ερύθημα	Πολύ σπάνια
Κνησμός	Πολύ σπάνια

⁶ Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η ανορεξία εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υφίστανται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

⁷ Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B12 που πολύ σπάνια μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε κλινικά σημαντική έλλειψη βιταμίνης B12 (π.χ μεγαλοβλαστική αναιμία).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την υπερδοσολογία AVANDAMET.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία από ροσιγλιταζόνη στον άνθρωπο. Σε κλινικές μελέτες σε εθελοντές η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε μονήρεις δόσεις από το στόμα μέχρι και 20 φορές και έγινε καλά ανεκτή.

Η μεγάλη υπερδοσολογία μετφορμίνης (ή συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για γαλακτική οξέωση) μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση η οποία αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνίσταται η έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση, ωστόσο η ροσιγλιταζόνη παρουσιάζει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τη μείωση του σακχάρου του αίματος. κωδικός ATC: A10BD03

Το AVANDAMET συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: Την μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και την υδροχλωρική μετφορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδινών. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διγουανιδίνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Ροσιγλιταζόνη

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) πυρηνικού υποδοχέα και είναι μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονικών αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία ελαττώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μυς και στο ήπαρ.

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης έχει αποδειχθεί σε διάφορα μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως φαίνεται από την αυξημένη μάζα των νησίδων του παγκρέατος και το περιεχόμενο σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας σε μοντέλα διαβήτη τύπου 2 σε ζώα. Η ροσιγλιταζόνη δεν διέγειρε την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης ούτε προκάλεσε υπογλυκαιμία σε αρουραίους και ποντίκια. Ο κύριος μεταβολίτης (ένα παρα-υδρόξυ θειϊκό άλας) με υψηλή συγγένεια με τον ανθρώπινο PPAR γ , παρουσίασε σχετικά υψηλή δραστηριότητα σε μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκα ποντίκια. Η κλινική σχετικότητα της παρατήρησης αυτής δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως.

Σε κλινικές μελέτες, οι επιδράσεις στη μείωση της γλυκόζης που παρατηρήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη είναι σταδιακές κατά την έναρξη της θεραπείας και οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) ήταν εμφανείς μετά από σχεδόν 8 εβδομάδες θεραπείας. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μειώσεις τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής.

Η ροσιγλιταζόνη συσχετίστηκε με αυξήσεις του βάρους. Σε μηχανιστικές μελέτες, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών β -κυττάρων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε επίσης με σημαντικές μειώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ως συνέπεια διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η συνδυασμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη οδήγησε σε αθροιστικές επιδράσεις στον έλεγχο της γλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, η ροσιγλιταζόνη χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα σε διπλή θεραπεία από το στόμα με μετφορμίνη προκάλεσε παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Πιο έντονη επίδραση στη μείωση της ινσουλίνης παρατηρήθηκε σε παχύσαρκους ασθενείς. Δε ολοκληρώθηκε μελέτη αποτελέσματος με τη ροσιγλιταζόνη, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο από τη ροσιγλιταζόνη δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη σε 197 παιδιά (10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο HbA1c από την βασική τιμή επιτεύχθηκε μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης. Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ανωτερότητα ως προς τη μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με

ροσιγλιταζόνη, δεν υπήρξαν νεώτερες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια σε παιδιά συγκριτικά με ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια θεραπείας 4-6 έτη (διάμεση διάρκεια 4 ετών), κατά την οποία η ροσιγλιταζόνη σε δόσεις 4 έως 8 mg/ημέρα συγκρίθηκε με τη μετφορμίνη (500 mg έως 2000 mg/ημέρα) και τη γλιβενκλαμίδα (2.5 έως 15 mg/ημέρα) σε 4351 ασθενείς οι οποίοι ήταν ελεύθεροι θεραπείας και οι οποίοι είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί (≤ 3 έτη) με διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της μονοθεραπείας (FPG >10.0 mmol/L) κατά 63% συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% συγκριτικά με τη μετφορμίνη (HR 0.68, CI 0.55-0.85) κατά τη διάρκεια της μελέτης (έως 72 μήνες θεραπείας). Αυτό μεταφράζεται σε μια αθροιστική επίπτωση αποτυχίας της θεραπείας της τάξης του 10.3% για τη ροσιγλιταζόνη, 14.8% για τη μετφορμίνη και 23.3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα. Συνολικά, 43%, 47% και 42% των ατόμων στις ομάδες ροσιγλιταζόνης, γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης αντίστοιχα αποσύρθηκαν λόγω αιτιών άλλων από την αποτυχία της μονοθεραπείας. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων στην εξέλιξη της νόσου ή στην μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή έκβαση δεν έχει προσδιορισθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτή την μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε μία από τις θεραπείες, περιλαμβανομένης της συνεχόμενης αύξησης βάρους με τη ροσιγλιταζόνη. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που έλαβαν ροσιγλιταζόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η κλινική δοκιμή RECORD (Αξιολόγηση της Ροσιγλιταζόνης για Καρδιακά Αποτελέσματα και Ρύθμιση της γλυκαιμίας στον Διαβήτη), ήταν μια μεγάλη (4,447 άτομα), ανοικτή προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,5 χρόνια), στην οποία ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ο οποίος ελεγχόταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη ροσιγλιταζόνης, μετφορμίνης ή σουλφονυλουρίας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 7 έτη. Το καταληκτικό πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου (το οποίο περιλάμβανε νοσηλεία λόγω καρδιακής κάμψης) ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι μέσες δόσεις κατά το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Τυχαιοποιημένη θεραπεία†	Μέση δόση κατά το τέλος της θεραπείας τυχαιοποίησης
Ροσιγλιταζόνη (είτε σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη)	6.7 (1.9) mg
Σουλφονυλουρία (με συγχρηγούμενη μετφορμίνη)	
Γλιμεριπιδή*	3.6 (1.8) mg
μετφορμίνη (με συγχρηγούμενη σουλφονυλουρία)	1995.5 (682.6) mg

*Παρόμοιες σχετικές αποτελεσματικές δόσεις (δηλ. περίπου η μισή μέγιστη δόση) για άλλες σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδα και γλυκαζίδη).

† Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επιλεγμένη θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση σε συνδυασμό με τη σωστή συγχρηγούμενη θεραπεία και με αξιολογήσιμα δεδομένα.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταληκτικών πρωτευόντων τελικών σημείων για τη ροσιγλιταζόνη (321/2220) έναντι της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), γεγονός που συμφωνεί με το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας του 1,20 (μη κατωτερότητα $p = 0.02$). Τα HR και CI για σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν: θάνατος από κάθε αιτία (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (Μείζονα Ανεπιθύμητα καρδιακά Επεισόδια – καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), καρδιαγγειακός θάνατος (HR 0.84, CI 0.59-1.18), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 1.14, CI 0.80-1.63) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0.72, CI 0.49-1.06). Σε μια υπομελέτη

στους 18 μήνες, η διπλή θεραπεία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν μη κατώτερη από τον συνδυασμό σουλφονυλουρίας συν μετφορμίνης για την μείωση της HbA1c. Κατά την τελική ανάλυση στα 5 χρόνια παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μείωση της HbA1c κατά 0.14% έναντι της αρχικής τιμής στους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη ροσιγλιταζόνης έναντι αύξησης κατά 0,17% για τους ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με προσθήκη σουλφονυλουρίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με τυχαιοποιημένη θεραπεία διπλού συνδυασμού ($p < 0.0001$ για τη διαφορά θεραπείας). Παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση μείωση της HbA1c κατά 0,24% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη μετφορμίνης ($p = 0,0083$ για διαφορά θεραπείας). Υπήρξε μια σημαντική αύξηση της καρδιακής κάμψης (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) και των οστικών καταγμάτων (Αναλογία Κινδύνου 1.57, CI 1.26-1.97) στις θεραπείες που περιείχαν ροσιγλιταζόνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με το δραστικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ένα σύνολο 564 ασθενών αποσύρθηκε από την καρδιαγγειακή παρακολούθηση το οποίο αποτελείτο κατά 12,3% από ασθενείς με ροσιγλιταζόνη και κατά 13% από ασθενείς της ομάδας ελέγχου με το δραστικό φάρμακο, αντιπροσωπεύοντας το 7,2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και 2% των ασθενών-ετών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιυπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- με μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης στους μυς, αυξάνοντας ελαφρά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη χρήση της
- με καθυστέρηση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας πάνω στη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς κάποιων συγκεκριμένου τύπου μεταφορέων γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση του στη γλυκαιμία, τη μετφορμίνη έχει θετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό φάνηκε σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες μελέτες: τη μετφορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDLc και τα τριγλυκερίδια.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει τα μακροπρόθεσμα οφέλη του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη μετά την αποτυχία της δίαιτας δείχνουν:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι μόνο της δίαιτας (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0023$, και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p = 0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι μόνο της δίαιτας 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p = 0,01$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

AVANDAMET

Απορρόφηση:

Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στα χαρακτηριστικά απορρόφησης της ροσιγλιταζόνης και της μετφορμίνης από το δισκίο AVANDAMET και από αυτά που λαμβάνονται από τα δισκία μηλεϊκής ροσιγλιταζόνης και υδροχλωρική μετφορμίνη, αντίστοιχα.

Η τροφή δεν είχε επίδραση στο AUC της ροσιγλιταζόνης ή της μετφορμίνης όταν το AVANDAMET χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση κορεσμού, το C_{max} ήταν χαμηλότερο (22% ροσιγλιταζόνη και 15% μετφορμίνη) και το t_{max} παρουσίαζε καθυστέρηση (κατά περίπου 1,5h ροσιγλιταζόνη και 0,5h μετφορμίνη). Αυτή η επίδραση της τροφής δε θεωρείται κλινικά σημαντική.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καθενός ενεργού συστατικού του AVANDAMET.

Ροσιγλιταζόνη

Απορρόφηση:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση 4 και 8 mg από του στόματος δόσης είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα φτάνουν στο μέγιστο σε περίπου 1 h μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι κατά προσέγγιση ανάλογες με τη δόση εντός του θεραπευτικού εύρους.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με την τροφή δεν προκάλεσε αλλαγή στη συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση του C_{max} (περίπου 20-28%) και καθυστέρηση του t_{max} (περίπου 1,75 h) συγκριτικά με τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Οι μικρές αυτές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές και, ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης κάποια ιδιαίτερη χρονική στιγμή σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από τις αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 l σε υγιείς εθελοντές. Η σύνδεση της ροσιγλιταζόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ή την ηλικία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) είναι πολύ υψηλή (> 99,99%).

Μεταβολισμός:

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και καμιά ποσότητα από τη μητρική ουσία δεν απεκκρίνεται όπως είναι. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι η N-διμεθυλίωση και υδροξυλίωση, ακολουθούμενη από σύνδεση με θειικό και γλυκουρονικό οξύ. Η συμβολή του βασικού μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης δεν έχει αποσαφηνιστεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συμβάλει στη δράση αυτή. Ωστόσο, αυτό δεν εγείρει ανησυχία ως προς την ασφάλεια όσων αφορά τον πληθυσμό στόχο ή κάποιους ειδικούς πληθυσμούς καθώς η ηπατική ανεπάρκεια αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III συμπεριλάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, με ελάχιστη συμβολή και του CYP2C9.

Καθώς δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή του CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να βασίζονται στο μεταβολισμό με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη προκάλεσε μέτρια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Μία *in vivo* μελέτη της αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά με τα υποστρώματα CYP2C9 *in vivo*.

Αποβολή:

Η συνολική κάθαρση πλάσματος της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3 l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 h. Δεν υπάρχουν στοιχεία για μη-αναμενόμενη άθροιση της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα και περίπου τα δύο-τρίτα της δόσης απεκκρίνονται από την οδό αυτή, ενώ η αποβολή με τα κόπρανα αντιστοιχεί περίπου στο 25% της δόσης. Δεν απεκκρίνεται καμία ποσότητα άθικτης δραστικής ουσίας στα ούρα ή τα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 h, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αποβολή των μεταβολιτών είναι πολύ αργή. Άθροιση μεταβολιτών στο πλάσμα αναμένεται μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα άθροιση του κύριου μεταβολίτη (ενός παρα-υδρόξυ θειϊκού άλατος) για τον οποίο αναμένεται άθροιση κατά 8 φορές.

Ιδιαίτεροι πληθυσμοί:

Φύλο: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, δεν παρουσιάστηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Στη φαρμακοκινητική ανάλυση στο συμμετέχοντα πληθυσμό, η ηλικία δε φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον συμμετέχοντα πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg υπέδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στα ίδια όρια με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, αλλά αυξάνεται με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε κίρρωτικούς ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh B) ηπατική ανεπάρκεια, το ασύνδετο C_{max} και AUC ήταν 2- και 3-φορές υψηλότερο από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλη, με τετραπλάσια διαφορά στο AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό χρόνια αιμοκάθαρση.

Μετορμίνη

Απορρόφηση:

Μετά τη χορήγησης μίας από του στόματος δόσης μετορμίνης, το t_{max} επιτυγχάνεται σε 2,5 h. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μετορμίνης είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, το κλάσμα που δεν έχει απορροφηθεί και ξαναβρίσκεται στα κόπρανα είναι 20-30%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μετορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Υποθέτουμε ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις μετορμίνης και στα συνήθη δοσολογικά προγράμματα, σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 24-48 h και είναι γενικά χαμηλότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της μετορμίνης (C_{max}) δεν υπερέβαιναν τα 4 µg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει την έκταση και ελαφρά καθυστερεί την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης των 850 mg, παρατηρήθηκαν 40% χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, 25% μείωση του AUC και 35 min παράταση του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος. Η κλινική συσχέτιση αυτών των μειώσεων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή:

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη διαιρείται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ότι στο πλάσμα και

εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Το μέσο V_d είχε εύρος μεταξύ 63 – 276 l.

Μεταβολισμός:

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται ακέραιο στα ούρα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή:

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι $> 400 \text{ ml/min}$, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετφορμίνη απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής είναι περίπου 6,5 h. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ζώα με τα συνδυασμένα προϊόντα του AVANDAMET. Τα παρακάτω δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που διενεργήθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη ή τη μετφορμίνη ξεχωριστά.

Ροσιγλιταζόνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με πιθανή σημασία στην κλινική πράξη ήταν όπως ακολουθεί: Αύξηση του όγκου του πλάσματος συνοδευόμενη από μείωση των δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του βάρους του ήπατος, του ALT πλάσματος (μόνο σε σκύλους) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φάρμακα της κατηγορίας thiazolidinediones.

Σε μελέτες της αναπαραγωγικής τοξικότητας, η ροσιγλιταζόνη σε αρουραίους κατά το μέσο-το τέλος της εγκυμοσύνης σχετίστηκε με εμβρυϊκό θάνατο και καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την ωθητική σύνθεση οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα στο πλάσμα αυτών των ορμονών προκαλώντας επιδράσεις στον οιστρικό-έμμηνο κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα ζωικό μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη από την φαρμακολογικά δραστική δόση αύξησε τον πολλαπλασιασμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η συσχέτιση του ευρήματος αυτού είναι άγνωστη. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή μεταλλαξιογόνων αλλαγών σε κύτταρα από καρκίνο του παχέος εντέρου του ανθρώπου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* μελετών της γονοτοξικότητας και δεν υπήρξαν ενδείξεις όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες της ροσιγλιταζόνης για όλη τη διάρκεια της ζωής σε δύο είδη τρωκτικών.

Μετφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μετφορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, της γονοτοξικότητας, της πιθανότητας καρκινογένεσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο

Υπρομελλόζη (E464)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Μονοϋδρική λακτόζη
Ποβιδόνη (E1201)
Στεατικό μαγνήσιο.

Λεπτό υμένιο:

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες (PVC/PVdC/αλουμίνιο). Κουτιά των 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 και 180 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπολείμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2003
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) οφείλει να διασφαλίσει ότι διαθέτει και εφαρμόζει σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 7.2 η οποία περιέχεται στην Ενότητα 1.8.1. της Άδειας Κυκλοφορίας, πριν και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται στη διεξαγωγή των μελετών και στις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες αναλύονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως έχει συμφωνηθεί στην έκδοση 4 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) το οποίο παρατίθεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αίτησης για έκδοση Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε μεταγενέστερες ενημερώσεις του ΣΔΚ οι οποίες έχουν συμφωνηθεί από την Επιτροπή για τα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της CHMP πάνω στα συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, το ενημερωμένο ΣΔΚ θα πρέπει να υποβάλλεται ταυτόχρονα με την επόμενη Περιοδική Έκθεση Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, ένα ενημερωμένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τις τρέχουσες Προδιαγραφές Ασφαλείας, Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Εντός 60 ημερών από την ολοκλήρωση ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).
- Μετά από απαίτηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA).

ΕΠΠΑ

Μετά την ανανέωση της Αδείας Κυκλοφορίας, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει ετήσιες ΕΠΠΑ έως ότου η Επιτροπή για τα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) αποφασίσει διαφορετικά.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX)
(ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AVANDAMET 1 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg rosiglitazone (ως maleate) και 500 mg metformin hydrochloride.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία
56 δισκία
112 δισκία
360 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΜΕ BLUE BOX)****ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (3x112 ΔΙΣΚΙΑ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AVANDAMET 1 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg rosiglitazone (ως maleate) και 500 mg metformin hydrochloride.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία αποτελούμενη από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (112 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 1 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg rosiglitazone (ως maleate) και 500 mg metformin hydrochloride.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 δισκία
Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας αποτελούμενης από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 1 mg/500 mg δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX)
ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg rosiglitazone (ως maleate) και 500 mg metformin hydrochloride.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία
56 δισκία
112 δισκία
360 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΜΕ BLUE BOX)
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (3x112 ΔΙΣΚΙΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg rosiglitazone (ως maleate) και 500 mg metformin hydrochloride.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία αποτελούμενη από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (3x 112 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg rosiglitazone (ως maleate) και 500 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 δισκία
Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας αποτελούμενης από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/500 mg δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX)
(ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg rosiglitazone (ως maleate) και 1000 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
180 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΡΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 2 mg/1000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΜΕ BLUE BOX)

ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (2x56 ΔΙΣΚΙΑ, ΤΥΛΙΓΜΕΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΑΝΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟ)

ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (3x56 ΔΙΣΚΙΑ, ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΑ ΣΕ ΚΟΥΤΙ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg rosiglitazone (ως maleate) και 1000 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία αποτελούμενη από 2 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολλαπλή συσκευασία αποτελούμενη από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/013, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 112 δισκίων
EU/1/03/258/017, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 168 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 2 mg/1000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (56 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg rosiglitazone (ως maleate) και 1000 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας αποτελούμενης από 2 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 δισκία

Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας αποτελούμενης από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/013, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 112 δισκίων
EU/1/03/258/017, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 168 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

avandamet 2 mg/1000 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 2 mg/1000 mg δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX)
(ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg rosiglitazone (ως maleate) και 1000 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
180 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 4 mg/1000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΜΕ BLUE BOX)

ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (2x56 ΔΙΣΚΙΑ, ΤΥΛΙΓΜΕΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΑΝΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟ)

ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (3x56 ΔΙΣΚΙΑ, ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΑ ΣΕ ΚΟΥΤΙ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 4 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg rosiglitazone (ως maleate) και 1000 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία αποτελούμενη από 2 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολλαπλή συσκευασία αποτελούμενη από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/014, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 112 δισκίων
EU/1/03/258/018, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 168 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avandamet 4 mg/1000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (56 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 4 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg rosiglitazone (ως maleate) και 1000 mg metformin hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας αποτελούμενης από 2 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 δισκία

Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας αποτελούμενης από 3 κουτιά που το καθένα περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/258/014, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 112 δισκίων
EU/1/03/258/018, 56 δισκία, τμήμα μιας πολλαπλής συσκευασίας 168 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

avandamet 4 mg/1000 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDAMET 4 mg/1000 mg δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

AVANDAMET 1 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
AVANDAMET 2 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
AVANDAMET 2 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
AVANDAMET 4 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone/metformin HCl

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το Avandamet και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Avandamet
- 3 Πώς να πάρετε το Avandamet
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Avandamet
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ AVANDAMET ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Avandamet δισκία είναι ένας συνδυασμός δυο διαφορετικών φαρμάκων τα οποία ονομάζονται ροσιγλιταζόνη και μετφορμίνη. Αυτά τα δυο φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του **διαβήτη τύπου 2**.

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είτε δεν παράγουν αρκετή ινσουλίνη (ορμόνη η οποία ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα), ή δεν απαντούν φυσιολογικά στην ινσουλίνη την οποία παράγει το σώμα τους. Η ροσιγλιταζόνη και η μετφορμίνη δρουν μαζί ώστε το σώμα σας να χρησιμοποιεί καλύτερα την ινσουλίνη την οποία παράγει και αυτό βοηθά στη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας σε φυσιολογικά επίπεδα. Το Avandamet μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με σουλφονυλουρία, ένα άλλο φάρμακο για τον διαβήτη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AVANDAMET

Για να συμβάλετε στον έλεγχο του διαβήτη σας, είναι σημαντικό να ακολουθείτε το διαιτολόγιο και τις συμβουλές του γιατρού σας καθώς και να λαμβάνετε το Avandamet.

Μην πάρετε το Avandamet:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη ροσιγλιταζόνη ή την υδροχλωρική μετφορμίνη ή οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Avandamet (αναφέρονται στην Παράγραφο 6)
- αν έχετε πάθει καρδιακή προσβολή, ή έχετε σοβαρή στηθάγχη, για την οποία ακολουθείτε αγωγή στο νοσοκομείο
- αν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν
- αν έχετε σοβαρές δυσκολίες στην αναπνοή

- **αν έχετε ηπατική νόσο**
 - **αν πίνετε πολύ αλκοόλ** - αν πίνετε καθημερινά πολύ, είτε πίνετε πολύ περιστασιακά
 - **αν είχατε διαβητική κετοξέωση** (μια επιπλοκή του διαβήτη με ταχεία απώλεια βάρους, ναυτία ή εμέτους)
 - **αν έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας**
 - **αν είστε πολύ αφυδατωμένος ή έχετε κάποια σοβαρή λοίμωξη** (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Avandamet» στην παράγραφο 2)
 - **αν πρόκειται να κάνετε μία συγκεκριμένου τύπου ακτινογραφία με ενέσιμη χρωστική.** (βλέπε «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Avandamet» στην Παράγραφο 2)
 - **αν θηλάζετε** (βλέπε «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω στην παράγραφο 2)
- ➔ **Ελέγξτε με το γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι παρουσιάζετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα **Μην πάρετε το Avandamet.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Avandamet

Το Avandamet δεν συνιστάται σε άτομα κάτω των 18, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστές.

Εάν σας έχουν διαγνώσει ότι πάσχετε από στηθάγχη (θωρακικό άλγος), ή περιφερική αρτηριακή νόσο (μειωμένη ροή αίματος προς τα κάτω άκρα):

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας**, καθώς το Avandamet μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς.

Καταστάσεις που απαιτούν προσοχή

Το Avandamet και άλλα φάρμακα για τον διαβήτη μπορούν να επιδεινώσουν κάποιες υπάρχουσες καταστάσεις, ή να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες. Ενώ παίρνετε το Avandamet θα πρέπει να ελέγξετε για την παρουσία ορισμένων συμπτωμάτων προς μείωση του κινδύνου εμφάνισης προβλημάτων. Βλέπε «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην **Παράγραφο 4**.

Πιθανή επανέναρξη της ωορρηξίας

Γυναίκες οι οποίες έχουν προβλήματα γονιμότητας λόγω μιας κατάστασης η οποία επηρεάζει τα ωάρια τους (όπως *Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών*), ενδέχεται να εμφανίσουν πάλι ωορρηξία μόλις ξεκινήσουν να λαμβάνουν Avandamet. Εάν αυτό ισχύει για εσάς, χρησιμοποιήστε κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης ώστε να αποφύγετε την πιθανότητα μη προγραμματισμένης κύησης (βλέπε «κύηση και θηλασμό» παρακάτω στην Παράγραφο 2).

Θα κάνετε έλεγχο νεφρικής λειτουργίας

Τα νεφρά σας θα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον μια φορά ετησίως – πιο συχνά αν είστε άνω των 65, ή αν η νεφρική σας λειτουργία είναι σε σχεδόν μη φυσιολογικά όρια

Ενώ λαμβάνετε το Avandamet ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει:

- **αν είστε αφυδατωμένος** – για παράδειγμα, μετά από σοβαρό έμετο, διάρροια ή πυρετό. Αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή απώλεια υγρών (*αφυδάτωση*). Ενημερώστε το γιατρό σας, καθώς ενδέχεται να χρειαστεί να διακόψετε το Avandamet για ένα μικρό χρονικό διάστημα.
- **αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία.** Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε Avandamet για τουλάχιστον 48 ώρες πριν και μετά την επέμβαση.
- **αν πρόκειται να κάνετε μία συγκεκριμένου τύπου ακτινογραφία με ενέσιμη χρωστική. Ο γιατρός σας θα** σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε Avandamet πριν την ακτινογραφία και για 48 ώρες μετά από αυτή. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία πριν την επανέναρξη της θεραπείας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, αν έχετε πάρει άλλα φάρμακα πρόσφατα ή αν ξεκινήσετε να παίρνετε καινούργια. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα φυτικής προέλευσης και άλλα φάρμακα που αγοράσατε χωρίς συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα είναι ιδιαίτερα πιθανά να επηρεάσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας:

- στεροειδή (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία **φλεγμονών**) όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη
- β-2-αγωνιστές (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του **άσθματος**), όπως σαλβουταμόλη ή σαλμετερόλη
- διουρητικά (χρησιμοποιούνται για την **αποβολή ύδατος**), όπως φουροσεμίδη ή ινδαπαμίδη
- αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **υψηλής αρτηριακής υπέρτασης**), όπως εναλαπρίλη ή καπτοπρίλη
- γεμφιπροζίλη (χρησιμοποιείται για τη **μείωση της χοληστερόλης**)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **φυματίωσης** και άλλων λοιμώξεων)
- σιμετιδίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση των **οξέων του στομάχου**).

➔ **Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά.** Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας θα ελεγχθούν και η δόση του Avandamet ενδέχεται να χρειαστεί να μεταβληθεί.

Κύηση και θηλασμός

Το **Avandamet δεν συνιστάται κατά την κύηση**. Αν είστε, ή ενδέχεται να είστε έγκυος ενημερώστε τον γιατρό σας πριν τη λήψη του Avandamet.

- **Μη θηλάζετε** ενώ λαμβάνετε Avandamet. Τα συστατικά του μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και να βλάψουν το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το φάρμακο αυτό δε θα επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Το Avandamet περιέχει λακτόζη

Τα δισκία Avandamet περιέχουν ένα μικρό ποσοστό λακτόζης. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία λακτόζης ή ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας γαλακτόζης, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης **δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.**

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AVANDAMET

Παίρνετε πάντοτε το Avandamet δισκία αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Μην παίρνετε παραπάνω από τη συνιστώσα δόση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα δισκίο συνδυασμού (2 mg ροσιγλιταζόνη και 1000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη), δυο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ. (Μπορείτε επίσης να πάρετε αυτή τη δόση ως δύο δισκία 1 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα).

Μετά από περίπου 8 εβδομάδες ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση. Η μέγιστη δόση είναι τα 4 mg ροσιγλιταζόνης και 2000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δυο φορές ημερησίως. (Μπορείτε επίσης να πάρετε αυτή τη δόση ως δύο δισκία 2 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα).

Πώς να τα παίρνετε

Τα δισκία θα πρέπει να τα καταπίνετε με λίγο νερό.

Είναι καλύτερα να παίρνετε τα δισκία σας με το φαγητό, ή αμέσως μετά το φαγητό. Αυτό βοηθά να μειωθούν πιθανά προβλήματα με το στομάχι σας (συμπεριλαμβανομένων δυσπεψίας, ναυτίας, εμετού και διάρροιας).

Θα πρέπει να παίρνετε τα δισκία σας την ίδια ώρα κάθε μέρα και να ακολουθείτε τις διατροφικές συμβουλές που σας έχει δώσει ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Avandamet από την κανονική

Αν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία, επικοινωνήστε με το γιατρό ή φαρμακοποιό σας για συμβουλή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Avandamet

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Να πάρετε την επόμενη δόση σας όπως συνήθως.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Avandamet

Χρησιμοποιείτε το Avandamet για όσο διάστημα προτείνει ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε Avandamet τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας δεν θα ελέγχονται και μπορεί να μην αισθανθείτε καλά. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θέλετε να σταματήσετε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Avandamet μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Καταστάσεις που πρέπει να προσέχετε

Αλλεργικές αντιδράσεις: Αυτές είναι πολύ σπάνιες σε άτομα που παίρνουν Avandamet. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- διογκωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση)
- οίδημα, μερικές φορές στο πρόσωπο ή το στόμα (αγγειοοίδημα), που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή
- καταπληξία

➔ **Συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα.
Σταματήστε να παίρνετε Avandamet.

Γαλακτική οξέωση: Η αύξηση του ποσοστού του γαλακτικού οξέος στο αίμα, (γαλακτική οξέωση) είναι μια πολύ σπάνια παρενέργεια της μετφορμίνης. Κυρίως παρουσιάζεται σε άτομα τα οποία πάσχουν από σοβαρή νεφρική νόσο. Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν:

- Ταχύπνοια
- αίσθημα κρυολογήματος
- στομαχικό άλγος ναυτία και έμετο

➔ **Συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα.
Σταματήστε να παίρνετε Avandamet.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια: Το Avandamet μπορεί να σας προκαλέσει κατακράτηση υγρών η οποία οδηγεί σε οίδημα και πρόσληψη βάρους. Η περίσσεια σωματικών υγρών στο σώμα σας μπορεί να επιδεινώσει κάποια υπάρχοντα καρδιακά προβλήματα ή να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό είναι πιο πιθανό αν λαμβάνετε ταυτόχρονα και άλλα φάρμακα για το διαβήτη σας (όπως ινσουλίνη), αν έχετε νεφρικά προβλήματα ή αν είστε άνω των 65 ετών. **Ελέγχετε το βάρος σας τακτικά. Αν αυξηθεί γρήγορα ενημερώστε το γιατρό σας.** Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν:

- βραχεία αναπνοή, ξύπνημα τη νύχτα με δυσκολία στην αναπνοή
- εύκολη κόπωση μετά από ελαφρά φυσική άσκηση. όπως είναι το περπάτημα
- γρήγορη αύξηση βάρους
- οίδημα στους αστραγάλους ή στα πόδια

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα – είτε για πρώτη φορά είτε επιδείνωση αυτών.

Μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία): Εάν λαμβάνετε Avandamet ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα για τον διαβήτη, είναι πολύ πιθανό τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας να μειωθούν κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Πρώιμα συμπτώματα χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι:

- ρίγος, εφίδρωση, λιποθυμική τάση
- νευρική κατάσταση, αίσθημα παλμών
- πείνα

Η βαρύτητα μπορεί να αυξηθεί και να οδηγήσει σε σύγχυση και απώλεια συνείδησης.

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης των φαρμάκων σας.

Ηπατικά προβλήματα: Πριν αρχίσετε τη λήψη του Avandamet θα σας πάρουν δείγμα αίματος ώστε να ελέγξουν την κατάσταση της ηπατικής σας λειτουργίας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται σε τακτά διαστήματα. Τα ακόλουθα μπορεί να είναι ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων :

- ναυτία και έμετος
- στομαχικός (κοιλιακός) πόνος
- απώλεια της όρεξης
- σκουρόχρωμα ούρα

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα.

Οφθαλμικά προβλήματα : Το οίδημα του αμφιβληστροειδούς στο πίσω τμήμα του οφθαλμού το οποίο μπορεί να προκαλέσει θολή όραση (οίδημα της ωχράς κηλίδας) μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα για τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη. Καινούργια ή επιδεινωμένα περιστατικά οιδήματος ωχράς κηλίδας έχουν επισυμβεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε άτομα τα οποία λαμβάνουν Avandamet και παρόμοια φάρμακα.

➔ **Συζητήστε με το γιατρό σας** οποιαδήποτε ανησυχία έχετε σχετικά με την όραση σας.

Κατάγματα οστών: Έχει παρατηρηθεί εμφάνιση καταγμάτων οστών σε άτομα με διαβήτη. Η πιθανότητα εμφάνισης ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε άτομα, ιδιαίτερα σε γυναίκες, οι οποίες λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη για διάστημα άνω του έτους. Τα πιο σύνηθη κατάγματα εμφανίζονται στον άκρο πόδα, στην άκρη χείρα ή στο βραχίονα.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- στομαχικός πόνος, ναυτία, έμετος, διάρροια ή απώλεια της όρεξης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 10 άτομα:

- πόνος στο στήθος (στηθάγχη)
- κατάγματα των οστών
- ελάττωση του αριθμού των κυττάρων στο αίμα (αναιμία)
- μικρή αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα, αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα
- αύξηση του βάρους, αύξηση της όρεξης
- ζάλη
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε σχέση με τα φυσιολογικά (υπογλυκαιμία)
- πρήξιμο (οίδημα) λόγω κατακράτησης υγρών
- μεταλλική γεύση στο στόμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 1.000 άτομα:

- υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα) το οποίο προκαλεί δύσπνοια
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οίδημα του αμφιβληστροειδούς στο πίσω μέρος του ματιού (οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- το ήπαρ δεν λειτουργεί τόσο καλά όσο θα έπρεπε (αύξηση των ηπατικών ενζύμων)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανιστούν σε έως **1 στα 10.000** άτομα:

- αλλεργικές αντιδράσεις
- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*)
- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στο αίμα
- γρήγορη και υπερβολική αύξηση βάρους η οποία προκαλείται από κατακράτηση υγρών
- αύξηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια

➔ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** αν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται εδώ γίνει σοβαρή ή ενοχλητική, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ AVANDAMET

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε το Avandamet μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Avandamet

Οι δραστικές ουσίες είναι ροσιγλιταζόνη και υδροχλωρική μετφορμίνη.

Τα δισκία Avandamet διατίθενται σε διαφορετικές περιεκτικότητες. Κάθε δισκίο περιέχει είτε: 1 mg ροσιγλιταζόνη και 500 mg υδροχλωρική μετφορμίνη; 2 mg ροσιγλιταζόνη και 500 mg υδροχλωρική μετφορμίνη; 2 mg ροσιγλιταζόνη και 1000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη είτε 4 mg ροσιγλιταζόνη και 1000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

Τα άλλα συστατικά είναι: Νατρίουχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο, υπρομελλόζη (E464), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη (E1201), στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172) ή ερυθρό.

Εμφάνιση του Avandamet και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Avandamet 1 mg/500 mg δισκία διατίθεται σαν κίτρινα δισκία και είναι μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "1/500" στην άλλη πλευρά.

Το Avandamet 2 mg/500 mg δισκία διατίθεται σαν ροδόχρουν δισκία και είναι μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "2/500" στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία αυτά παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 28, 56, 112, 3x112 ή 360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Το Avandamet 2 mg/1000 mg δισκία διατίθεται σαν κίτρινα δισκία και είναι μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "2/1000" στην άλλη πλευρά.

Το Avandamet 4 mg/1000 mg δισκία διατίθεται σαν ροζ δισκία και είναι μαρκαρισμένα με το "gsk" στη μία πλευρά και "4/1000" στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 14, 28, 56, 2x56, 3x56 ή 180 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή περιεκτικότητες των δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Ηνωμένο Βασίλειο.

Παραγωγός: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Ισπανία.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 (0)45 9218 111

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>