

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDIA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη που αντιστοιχεί σε 2 mg ροσιγλιταζόνης.

Έκδοχο

Περιέχει λακτόζη (περίπου 108 mg).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ρόζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “GSK” στην μια πλευρά και το “2” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ροσιγλιταζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

ως μονοθεραπεία

- σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή μη ανοχής.

ως διπλή θεραπεία από το στόμα σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- μία σουλφονυλουρία, μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ανοχή στη μετφορμίνη ή για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται. με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την μονοθεραπεία με μία σουλφονυλουρία

ως τριπλή θεραπεία από το στόμα σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την διπλή θεραπεία από το στόμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνήθως αρχίζει με 4 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg/ημέρα μετά από οκτώ εβδομάδες εάν χρειάζεται καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ή δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς που χορηγείται ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία, η αύξηση της 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 4.4 και 4.8).

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Ηλικιωμένοι (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ασθενείς με ήπια και μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και επομένως η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών. Για παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη ροσιγλιταζόνη ως μονοθεραπεία (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της στον παιδιατρικό πληθυσμό και επομένως τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση της ροσιγλιταζόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- γνωστή υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I έως IV κατά την NYHA)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθής στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- ηπατική δυσλειτουργία.
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προκωματώδης κατάσταση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι με μειωμένα καρδιακά αποθέματα, 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. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών εάν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ινσουλίνη. Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής κατάστασης.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει επίσης αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχει επίσης αναφερθεί πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή με ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα ΜΣΑΦ και η ροσιγλιταζόνη συσχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί

να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές μελέτες, όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται και οι δύο με κατακράτηση υγρών, η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων. Η ινσουλίνη πρέπει να προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή παρακολούθηση.

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).

Έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας κατά το χρονικό διάστημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (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 από την έναρξη της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με αυξημένες αρχικές τιμές επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ($ALT > 2.5X$ ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Εάν τα επίπεδα ALT αυξηθούν περισσότερο από το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανελεγχθούν το συντομότερο δυνατόν. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν υψηλότερα από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακά άλγη, εξασθένηση, ανορεξία ή/και σκοτεινόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελεγχθούν τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το κατά πόσον πρέπει να συνεχισθεί η θεραπεία στον ασθενή με ροσιγλιταζόνη, πρέπει να καθορισθεί από την κλινική κρίση, με βάση τις εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με το φάρμακο.

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

Σε κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη, υπήρξαν ενδείξεις δόσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Συνεπώς το βάρος θα

πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνοδεύεται από δόσοξεαρτώμενη μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη μπορεί να εμφανίσουν δόσοξεαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου παράγοντα και αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα

Η χρήση της ροσιγλιταζόνης σε τριπλή θεραπεία από το στόμα, σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, μπορεί να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται αυξημένος έλεγχος του ασθενή και μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης της σουλφονουλουρίας. Η απόφαση για την έναρξη τριπλής θεραπείας από το στόμα θα πρέπει να εμπεριέχει την πιθανότητα μετάβασης του ασθενή σε αγωγή με ινσουλίνη.

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες καταδεικνύουν 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.

Άλλα

Γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση έλαβαν ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Στις προκλινικές μελέτες, παρόλον ότι είχε παρατηρηθεί ορμονική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 5.3), δε παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με εμμηνορροϊκές διαταραχές. Σαν επακόλουθο της βελτίωσης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να συμβεί επανεμφάνιση ωορρηξίας σε ασθενείς που ήταν ανωορρηκτικές λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμερες για τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και εάν μία ασθενής επιθυμεί να καταστεί έγκυος ή εάν συμβεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμιφιμπρόζη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμπικίνη). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης της ροσιγλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα δισκία AVANDIA περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης τύπου Lapp, ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, ενώ το CYP2C9 αποτελεί μικρής σημασίας οδό.

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με γεμφιμπροζίλη (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 ριφαμικίνη (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 φαινοϊόνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό /βαλσαμόχορτο) 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 τα υποστρώματα ή τους αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τους αντιδιαβητικούς παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα, μετφορμίνη γλιβενκλαμίδα και ακαρβόζη, δεν είχε σαν αποτέλεσμα καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με ροσιγλιταζόνη. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με ροσιγλιταζόνη δεν έχει επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη, το υπόστρωμα του CYP2C9 της βαρφαρίνης, τα υποστρώματα του CYP3A4 της νιφεδιπίνης, της αιθινυλοιστραδιόλης ή της νορεθινδρόνης μετά από συγχορήγηση με ροσιγλιταζόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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 επί εγκύων γυναικών. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα επί του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η ροσιγλιταζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ροσιγλιταζόνη έχει ανιχνευθεί στο γάλα των πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο. Συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η ροσιγλιταζόνη σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDIA δεν επηρεάζει ή επηρεάζει ελάχιστα την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

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 σαν: πολύ συχνές $\geq 1/10$; συχνές $\geq 1/100$, $< 1/10$; και όχι συχνές $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

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			
	ΡΣΓ	ΡΣΓ + MET	ΡΣΓ + ΣΛΦ	ΡΣΓ + MET + ΣΛΦ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
λευκοπενία			Συχνά	
θρομβοκυτταροπενία			Συχνά	
ακοκκιοκυτταραιμία				Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		Συχνά	
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		Όχι συχνά	
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
ζάλη*		Συχνά	Συχνά	
κεφαλαλγία*				Συχνά
Καρδιακές διαταραχές				
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*				Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά	Πολύ συχνά

ΡΣΓ – Ροσιγλιταζόνη μεμονωμένη; ΡΣΓ + MET – Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη; ΡΣΓ + ΣΛΦ – Ροσιγλιταζόνη με σουφλονυλουρία; ΡΣΓ + MET + ΣΛΦ – Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουφλονυλουρία

* 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 εμφανίστηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας της τριπλής θεραπείας από το στόμα ήταν 1,4% στην 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%. Επιπλέον σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA

μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας ενός έτους μελέτη έδειξε επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο 6,4% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με το 3,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

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 1,30 (HR) (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 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 μετφορμίνη 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 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 (μετφορμίνη/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. Οι συχνότητες ορίστηκαν σαν: σπάνιες $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ και πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

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 η 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.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες επί εθελοντών, η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε εφάπαξ από του στόματος δόσεις μέχρι 20mg και ήταν καλώς ανεκτή.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να αρχίσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η ροσιγλιταζόνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: από του στόματος φάρμακα για τη μείωση του σακχάρου; θειαζολιδινεδιόνες; ATC κωδικός: A10 BG 02

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του πυρηνικού υποδοχέως PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) και είναι μέλος της ομάδας θειαζολιδινεδιόνων των αντιδιαβητικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ.

Προκλινικά στοιχεία

Η αντιπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης αποδείχθηκε σε έναν αριθμό πειραματοζώων με τύπου 2 διαβήτη. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως απεδείχθη από την αυξημένη παγκρεατική νησίδα μάζα και την περιεκτικότητα τους σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη έκδηλης υπεργλυκαιμίας σε πειραματόζωα με διαβήτη τύπου 2. Η ροσιγλιταζόνη δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και δεν προκαλεί υπογλυκαιμία στους επίμυες και μυς. Ο κύριος μεταβολίτης (παρα-υδρόξυ θειϊκό άλας) με υψηλή χημική συγγένεια προς το διαλυτό PPAR γ , παρουσίασε υψηλή σχετικά δραστηριότητα σε μέτρηση ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκο μυ. Δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης.

Στοιχεία κλινικών δοκιμών

Τα αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης έχουν βαθμιαία έναρξη, ενώ οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα σε νηστεία (FPG) είναι εμφανείς μετά από θεραπεία 8 περίπου εβδομάδων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε με μειώσεις της γλυκόζης τόσο μετά από νηστεία όσο και μεταγευματικά.

Η ροσιγλιταζόνη, συνοδευόταν από αύξηση του βάρους. Στις μελέτες μηχανισμού, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε την λειτουργία των β -κυττάρων του ήπατος. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος, συνοδευόταν επίσης από σημαντικές μειώσεις των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Ως αποτέλεσμα διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η διπλή θεραπεία από το στόμα ροσιγλιταζόνης με τις σουλφονυλουρίες ή τη μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα τη συνεργική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο στους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, όταν η ροσιγλιταζόνη χορηγείτο μία ή δύο φορές την ημέρα, προκάλεσε μία παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Σε παχύσαρκους ασθενείς παρατηρήθηκε πιο εμφανές αποτέλεσμα. Δεν έχει ολοκληρωθεί με τη ροσιγλιταζόνη μελέτη έκβασης, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο έλεγχο της γλυκαιμίας, δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη ενεργού ελέγχου (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε 197 παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA1c από την αρχική τιμή επιτεύχθηκαν μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης. Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ισοδυναμία σε σύγκριση με την μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με ροσιγλιταζόνη δεν δημιουργήθηκαν νέα στοιχεία για την ασφάλεια στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε μακροχρόνια βάση 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), στην 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% σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% σε σχέση 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. Μία 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)	
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 μειονεκτικότερη 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 ροσιγλιταζόνης, έναντι μείωσης της HbA1c κατά 0,10% για ασθενείς που λάμβαναν σουλφονυλουρία με προσθήκη 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από λήψη από του στόματος 4 και 8 mg είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ροσιγλιταζόνης μεγιστοποιούνται γύρω στη 1 ώρα μετά τη δόση αυτή. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι περίπου δοσοεξαρτώμενες για το εύρος της θεραπευτικής δόσης.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με φαγητό δε μετέβαλε την συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στην C_{max} (περίπου 20% έως 28%) και μια καθυστέρηση στην t_{max} (1,75 ώρες) συγκριτικά με τη χορήγησή της επί καταστάσεως νηστείας. Αυτές οι μικρές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές, γι' αυτό, δεν απαιτείται η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε συγκεκριμένη ώρα σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 λίτρα στους υγιείς εθελοντές. Η δέσμευση της ροσιγλιταζόνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωσή της ή την ηλικία. Η δέσμευση πρωτεϊνών της κύριας οδού μεταβολισμού (παρα-υδρόξυ θειικό άλας) είναι πολύ υψηλή (>99,99%).

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και η αρχική ουσία δεν απεκκρίνεται αυτούσια. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι ο σχηματισμός N-διμεθυλιωμένων παραγώγων και η υδροξυλίωση ακολουθούμενες από σύζευξη με θειικά και γλυκουρονικό οξύ. Η συνεισφορά του κυρίου μεταβολίτη (παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιδιαβητική δραστηριότητα της ροσιγλιταζόνης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αγνοηθεί το γεγονός ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συνεισφέρει στη δραστηριότητα. Όμως αυτό εγείρει ανησυχία μη ασφάλειας όσον αφορά το στόχο ή ειδικούς πληθυσμούς, καθώς η ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III περιελάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό υπερηλίκων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το μέσο του CYP2C8, με μικρή σημασία συμβολή του CYP2C9.

Επειδή δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή των CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη παρουσίασε *in vitro* ήπια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (βλέπε παράγραφο 4.5). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά *in vivo* με τα υποστρώματα CYP2C9.

Απέκκριση

Η ολική κάθαρση της ροσιγλιταζόνης από το πλάσμα είναι περίπου 3 l/ώρα και ο τελικός χρόνος ημιζωής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 ώρες. Δεν υπάρχουν δεδομένα μη αναμενόμενης συσσώρευσης της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση εφάπαξ ή δύο φορές ημερησίως. Η κύρια οδός αποβολής είναι τα ούρα με τα δύο τρίτα της δόσης να αποβάλλονται μέσω αυτής της οδού, ενώ

περίπου το 25% της δόσης αποβάλλεται δια των κοπράνων. Με τα ούρα ή τα κόπρανα δεν αποβάλλεται φάρμακο που δεν έχει μεταβολιστεί. Η τελική ημίσεια ζωή για τη ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 ώρες υποδεικνύοντας ότι η απέκκριση των μεταβολιτών είναι πολύ βραδεία. Αναμένεται συσσώρευση των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα δε του κυρίου μεταβολίτη (παρα-υδροξύ θειικού άλατος) για τον οποίο υπολογίζεται οκταπλάσια συσσώρευση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο: Στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, δεν σημειώθηκαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές της ροσιγλιταζόνης ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες.

Ηλικιωμένοι: Στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, η ηλικία δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg έδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στην ίδια κλίμακα με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φάνηκε να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας αλλά αυξήθηκε με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Σε κυρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), οι τιμές για τη μη συνδεδεμένη ποσότητα C_{max} και AUC ήταν 2- και 3- φορές υψηλότερη από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν ευρεία, με επταπλάσια διαφορά στη μη δεσμευμένη AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε πειραματόζωα με πιθανή σημασία για κλινική χρήση, ήσαν ως ακολούθως: Αύξηση του όγκου του πλάσματος, συνοδευόμενη από μείωση στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και σε αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις στο βάρος του ήπατος, της ALT του πλάσματος (μόνο στο σκύλο) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και με άλλες θειαζολιδινεδιόνες.

Σε μελέτες τοξικότητας επί του αναπαραγωγικού συστήματος, η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια μέσης προς το τέλος εγκυμοσύνης, συνοδεύτηκε από εμβρυικό θάνατο και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την σύνθεση ωοθηκικής οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα πλάσματος αυτών των ορμονών επηρεάζοντας τον οιστρογονοεξαρτώμενο εμμηνορρυσιακό κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα πειραματόζωο μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη της φαρμακολογικής δραστικής δόσης, αύξησε τον αριθμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Όμως, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή των μεταλλαξιόγινων μεταβολών σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινου παχέος εντέρου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μία σειρά μελετών γονοτοξικότητας *in vivo* και *in vitro* και δεν υπήρξε καμία ένδειξη όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής σε δυο είδη τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (Τύπου Α)
υπρομελλόζη
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μονοϋδρική λακτόζη
στεατικό μαγνήσιο

Λεπτό υμένιο επικάλυψης (Opadry ροδόχρουν ΟΥ-L-24802):

Υπρομελλόζη 6cP
Διοξείδιο τιτανίου E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Λακτόζη μονοϋδρική
Γλυκερόλη τριοξεική
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό E172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 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

Συσκευασία αδιαφανών κυψελών (PVC/αλουμίνιο). 56, 112, 168 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μονοδοσική συσκευασία.

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/1/00/137/002-004. EU/1/00/137/013, EU/1/00/137/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 11 Ιουλίου 2000.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιουλίου 2005.

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

AVANDIA 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη που αντιστοιχεί σε 4 mg ροσιγλιταζόνης.

Έκδοχο

Περιέχει λακτόζη (περίπου 105 mg).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πορτοκαλί επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “GSK” στην μια πλευρά και το “4” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ροσιγλιταζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

ως μονοθεραπεία

- σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή μη ανοχής.

ως διπλή θεραπεία από το στόμα σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- μία σουλφονυλουρία, μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ανοχή στη μετφορμίνη ή για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται. με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την μονοθεραπεία με μία σουλφονυλουρία

ως τριπλή θεραπεία από το στόμα σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την διπλή θεραπεία από το στόμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνήθως αρχίζει με 4 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg/ημέρα μετά από οκτώ εβδομάδες εάν χρειάζεται καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ή δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς που χορηγείται ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία, η αύξηση της 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 4.4 και 4.8).

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Ηλικιωμένοι (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια)
Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ασθενείς με ήπια και μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και επομένως η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών. Για παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη ροσιγλιταζόνη ως μονοθεραπεία (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της στον παιδιατρικό πληθυσμό και επομένως τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση της ροσιγλιταζόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- γνωστή υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I έως IV κατά την NYHA)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- ηπατική δυσλειτουργία.
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προκωματώδης κατάσταση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι με μειωμένα καρδιακά αποθέματα, 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. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών εάν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ινσουλίνη. Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής κατάστασης.

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

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές μελέτες, όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται και οι δύο με κατακράτηση υγρών, η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων. Η ινσουλίνη πρέπει να προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή παρακολούθηση.

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).

Έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας κατά το χρονικό διάστημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (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 από την έναρξη της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με αυξημένες αρχικές τιμές επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (ALT>2,5X ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Εάν τα επίπεδα ALT αυξηθούν περισσότερο από το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανελεγχθούν το συντομότερο δυνατόν. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν υψηλότερα από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακή άλγη, εξασθένηση, ανορεξία ή/και σκοτεινόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελεγχθούν τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το κατά πόσον πρέπει να συνεχισθεί η θεραπεία στον ασθενή με ροσιγλιταζόνη, πρέπει να καθορισθεί από την κλινική κρίση, με βάση τις εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με το φάρμακο.

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

Σε κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη, υπήρξαν ενδείξεις δοσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Συνεπώς το βάρος θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνοδεύεται από δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη μπορεί να εμφανίσουν δοσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης του συγχρηγομένου παράγοντα και αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα

Η χρήση της ροσιγλιταζόνης σε τριπλή θεραπεία από το στόμα, σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, μπορεί να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται αυξημένος έλεγχος του ασθενή και μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης της σουλφονουλουρίας. Η απόφαση για την έναρξη τριπλής θεραπείας από το στόμα θα πρέπει να εμπεριέχει την πιθανότητα μετάβασης του ασθενή σε αγωγή με ινσουλίνη.

Διαταραχές των οστών

Μακροχρόνιες μελέτες, καταδεικνύουν 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.

Άλλα

Γυναίκες πριν από την εμμηνοπαυση έλαβαν ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Στις προκλινικές μελέτες, παρόλον ότι είχε παρατηρηθεί ορμονική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 5.3), δε παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με εμμηνορροϊκές διαταραχές. Σαν επακόλουθο της βελτίωσης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να συμβεί επανεμφάνιση ωορρηξίας σε ασθενείς που ήταν ανωορρηκτικές λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμερες για τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και εάν μία ασθενής επιθυμεί να καταστεί έγκυος ή εάν συμβεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμφιπροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμπικίνη). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης της ροσιγλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα δισκία AVANDIA περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης τύπου Lapp, ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, ενώ το CYP2C9 αποτελεί μικρής σημασίας οδό

Η συγχρόνηση της ροσιγλιταζόνης με γεμιφμπροζίλη (ένας αναστολέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα τον διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος δόσοεξαρτώμενων 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 ριφαμικίνη (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 φαινοϊόνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό/βαλσαμόχορτο) 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 τα υποστρώματα ή τους αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τους αντιδιαβητικούς παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα, μετφορμίνη γλιβενκλαμίδη και ακαρβόζη, δεν είχε σαν αποτέλεσμα καμία κλινικώς σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με ροσιγλιταζόνη. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με ροσιγλιταζόνη δεν έχει επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη, το υπόστρωμα του CYP2C9 της βαρφαρίνης, τα υποστρώματα του CYP3A4 της νιφεδιπίνης, της αιθινυλοιστραδιόλης ή της νορεθινδρόνης μετά από συγχρόνηση με ροσιγλιταζόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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 επί εγκύων γυναικών. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα επί του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η ροσιγλιταζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ροσιγλιταζόνη έχει ανιχνευθεί στο γάλα των πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο. Συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η ροσιγλιταζόνη σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDIA δεν επηρεάζει ή επηρεάζει ελάχιστα την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή * παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτης συχνότητας. 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. Οι κατηγορίες συχνότητας 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 σαν: πολύ συχνές $\geq 1/10$; συχνές $\geq 1/100$, $<1/10$; και όχι συχνές $\geq 1/1000$, $<1/100$.

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			
	ΡΣΓ	ΡΣΓ + ΜΕΤ	ΡΣΓ + ΣΛΦ	ΡΣΓ + ΜΕΤ + ΣΛΦ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
λευκοπενία			Συχνά	
θρομβοκυτταροπενία			Συχνά	
ακοκκιοκυτταραιμία				Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		Συχνά	
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		Όχι συχνά	
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
ζάλη*		Συχνά	Συχνά	
κεφαλαλγία*				Συχνά
Καρδιακές διαταραχές				
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*				Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά	Πολύ συχνά

ΡΣΓ – Ροσιγλιταζόνη μενοθεραπεία; ΡΣΓ + ΜΕΤ – Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη; ΡΣΓ + ΣΛΦ – Ροσιγλιταζόνη με σουφλονυλουρία; ΡΣΓ + ΜΕΤ + ΣΛΦ – Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουφλονυλουρία

* 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 σουλφονουλουρία (είτε ως διπλή είτε ως τριπλή θεραπεία) και εμφανίστηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας στη τριπλή θεραπεία από το στόμα ήταν 1,4% στην κύρια διπλή τυφλή μελέτη συγκριτικά με 0,4% για την διπλή θεραπεία μετφορμίνης και σουλφονουλουρίας. 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%. Επιπλέον σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας ενός έτους μελέτη έδειξε επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο 6,4% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με το 3,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

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 1,30 (HR) (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 διεγερμένη 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 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, οι οποίες λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μια μελέτη μονοθεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης σε γυναίκες για τη ροσιγλιταζόνη ήταν 9,3% (2,7 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με 5,1% (1,5 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) τη μετφορμίνη ή 3,5% (1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη γλιβενκλαμίδη. 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 (μετφορμίνη/σουλφονουλουρίες 0,5%).

Τα αναφερθέντα περιστατικά που αφορούσαν σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ηπατικό και το χολικό σύστημα ήταν < 1,5% σε οποιαδήποτε θεραπευτική ομάδα και παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου.

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. Οι συχνότητες ορίσθηκαν σαν: σπάνιες $\geq 1/10.000$, <1/1000 και πολύ σπάνιες <1/10.000 συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

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 η 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.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες επί εθελοντών, η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε εφάπαξ από του στόματος δόσεις μέχρι 20mg και ήταν καλώς ανεκτή.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να αρχίσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η ροσιγλιταζόνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: από του στόματος φάρμακα για τη μείωση του σακχάρου; θειαζολιδινεδιόνες; **ATC κωδικός:** A10 BG 02

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του πυρηνικού υποδοχέως PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) και είναι μέλος της ομάδας θειαζολιδινεδιόνων των αντιδιαβητικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ.

Προκλινικά στοιχεία

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης αποδείχθηκε σε έναν αριθμό πειραματοζώων με τύπου 2 διαβήτη. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως απεδείχθη από την αυξημένη παγκρεατική νησίδα μάζα και την περιεκτικότητα τους σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη έκδηλης υπεργλυκαιμίας σε πειραματόζωα με διαβήτη τύπου 2. Η ροσιγλιταζόνη δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και δεν προκαλεί υπογλυκαιμία στους επίμυες και μυς. Ο κύριος μεταβολίτης (παρα-υδρόξυ θειϊκό άλας) με υψηλή χημική συγγένεια προς το διαλυτό PPAR γ , παρουσίασε υψηλή σχετικά δραστηριότητα σε μέτρηση ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκο μυ. Δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης.

Στοιχεία κλινικών δοκιμών

Τα αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης έχουν βαθμιαία έναρξη, ενώ οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα σε νηστεία (FPG) είναι εμφανείς μετά από θεραπεία 8 περίπου εβδομάδων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε με μειώσεις της γλυκόζης τόσο μετά από νηστεία όσο και μεταγευματικά.

Η ροσιγλιταζόνη, συνοδευόταν από αύξηση του βάρους. Στις μελέτες μηχανισμού, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε την λειτουργία των β -κυττάρων του ήπατος. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος, συνοδευόταν επίσης από σημαντικές μειώσεις των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Ως αποτέλεσμα διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η διπλή θεραπεία από το στόμα ροσιγλιταζόνης με τις σουλφονυλουρίες ή τη μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα τη συνεργική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο στους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, όταν η ροσιγλιταζόνη χορηγείτο μία ή δύο φορές την ημέρα, προκάλεσε μία παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Σε παχύσαρκους ασθενείς παρατηρήθηκε πιο εμφανές αποτέλεσμα. Δεν έχει ολοκληρωθεί με τη ροσιγλιταζόνη μελέτη έκβασης, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο έλεγχο της γλυκαιμίας, δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη ενεργού ελέγχου (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε 197 παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA1c από την αρχική τιμή επιτεύχθηκαν μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης. Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ισοδυναμία σε σύγκριση με την μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με ροσιγλιταζόνη δεν δημιουργήθηκαν νέα στοιχεία για την ασφάλεια στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε μακροχρόνια βάση 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), στην 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% σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% σε σχέση 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. Μία 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)	
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 μειονεκτικότερη 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από λήψη από του στόματος 4 και 8 mg είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ροσιγλιταζόνης μεγιστοποιούνται γύρω στη 1 ώρα μετά τη δόση αυτή. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι περίπου δοσοεξαρτώμενες για το εύρος της θεραπευτικής δόσης.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με φαγητό δε μετέβαλε την συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στην C_{max} (περίπου 20% έως 28%) και μια καθυστέρηση στην t_{max} (1,75 ώρες) συγκριτικά με τη χορήγησή της επί καταστάσεως νηστείας. Αυτές οι μικρές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές, γι' αυτό, δεν απαιτείται η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε συγκεκριμένη ώρα σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 λίτρα στους υγιείς εθελοντές. Η δέσμευση της ροσιγλιταζόνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωσή της ή την ηλικία. Η δέσμευση πρωτεϊνών της κύριας οδού μεταβολισμού (παρα-υδρόξυ θειικό άλας) είναι πολύ υψηλή (>99,99%).

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και η αρχική ουσία δεν απεκκρίνεται αυτούσια. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι ο σχηματισμός N-διμεθυλιωμένων παραγώγων και η υδροξυλίωση ακολουθούμενες από σύζευξη με θειικά και γλυκουρονικό οξύ. Η συνεισφορά του κυρίου μεταβολίτη (παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιδιαβητική δραστηριότητα της ροσιγλιταζόνης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αγνοηθεί το γεγονός ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συνεισφέρει στη δραστηριότητα. Όμως αυτό εγείρει ανησυχία μη ασφάλειας όσον αφορά το στόχο ή ειδικούς πληθυσμούς, καθώς η ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III περιελάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό υπερηλίκων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το μέσο του CYP2C8, με μικρής σημασίας συμβολή του CYP2C9.

Επειδή δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή των CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη παρουσίασε *in vitro* ήπια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (βλέπε παράγραφο 4.5). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά *in vivo* με τα υποστρώματα CYP2C9.

Απέκκριση

Η ολική κάθαρση της ροσιγλιταζόνης από το πλάσμα είναι περίπου 3 l/ώρα και ο τελικός χρόνος ημιζωής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 ώρες. Δεν υπάρχουν δεδομένα μη αναμενόμενης συσσώρευσης της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση εφάπαξ ή δύο φορές ημερησίως. Η κύρια οδός αποβολής είναι τα ούρα με τα δύο τρίτα της δόσης να αποβάλλονται μέσω αυτής της οδού, ενώ

περίπου το 25% της δόσης αποβάλλεται δια των κοπράνων. Με τα ούρα ή τα κόπρανα δεν αποβάλλεται φάρμακο που δεν έχει μεταβολιστεί. Η τελική ημίσεια ζωή για τη ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 ώρες υποδεικνύοντας ότι η απέκκριση των μεταβολιτών είναι πολύ βραδεία. Αναμένεται συσσώρευση των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα δε του κυρίου μεταβολίτη (παρα-υδρόξυ θειϊκού άλατος) για τον οποίο υπολογίζεται οκταπλάσια συσσώρευση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο: Στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, δεν σημειώθηκαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές της ροσιγλιταζόνης ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες.

Ηλικιωμένοι: Στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, η ηλικία δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg έδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στην ίδια κλίμακα με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φάνηκε να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας αλλά αυξήθηκε με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Σε κυρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), οι τιμές για τη μη συνδεδεμένη ποσότητα C_{max} και AUC ήταν 2- και 3- φορές υψηλότερη από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν ευρεία, με επταπλάσια διαφορά στη μη δεσμευμένη AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε πειραματόζωα με πιθανή σημασία για κλινική χρήση, ήσαν ως ακολούθως: Αύξηση του όγκου του πλάσματος, συνοδευόμενη από μείωση στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και σε αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις στο βάρος του ήπατος, της ALT του πλάσματος (μόνο στο σκύλο) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και με άλλες θειαζολιδινεδιόνες.

Σε μελέτες τοξικότητας επί του αναπαραγωγικού συστήματος, η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια μέσης προς το τέλος εγκυμοσύνης, συνοδεύτηκε από εμβρυικό θάνατο και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την σύνθεση ωοθηκικής οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα πλάσματος αυτών των ορμονών επηρεάζοντας τον οιστρογονοεξαρτώμενο εμμηνορρυσιακό κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα πειραματόζωο μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη της φαρμακολογικής δραστικής δόσης, αύξησε τον αριθμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Όμως, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή των μεταλλαξιογόνων μεταβολών σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινου παχέος εντέρου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μία σειρά μελετών γονοτοξικότητας *in vivo* και *in vitro* και δεν υπήρξε καμία ένδειξη όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής σε δυο είδη τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (Τύπου Α)
υπρομελλόζη
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μονοϋδρική λακτόζη
στεατικό μαγνήσιο

Λεπτό υμένιο επικάλυψης (Opadry πορτοκαλί OY-L-23028):

Υπρομελλόζη 6cP
Διοξείδιο τιτανίου E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Κεκαθαρμένος τάλκης
Λακτόζη μονοϋδρική
Γλυκερόλη τριοξείκη
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο E172
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό E172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 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

Συσκευασία αδιαφανών κυψελών (PVC/αλουμίνιο). 7, 28, 56, 84, 90 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μονοδοσική συσκευασία.

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/1/00/137/005-009, EU/1/00/137/014, EU/1/00/137/017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιουλίου 2000.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιουλίου 2005.

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

AVANDIA 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊκή ροσιγλιταζόνη που αντιστοιχεί σε 8 mg ροσιγλιταζόνης.

Έκδοχο

Περιέχει λακτόζη (περίπου 209 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κοκκινοκαφέ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “GSK” στην μια πλευρά και το “8” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ροσιγλιταζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

ως μονοθεραπεία

- σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή μη ανοχής.

ως διπλή θεραπεία από το στόμα σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- μία σουλφονυλουρία, μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ανοχή στη μετφορμίνη ή για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται. με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την μονοθεραπεία με μία σουλφονυλουρία

ως τριπλή θεραπεία από το στόμα σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, σε ασθενείς (ιδιαίτερα υπέρβαροι ασθενείς) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά την διπλή θεραπεία από το στόμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνήθως αρχίζει με 4 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg/ημέρα μετά από οκτώ εβδομάδες εάν χρειάζεται καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος.

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ή δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς που χορηγείται ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία, η αύξηση της 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 4.4 και 4.8).

Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Ηλικιωμένοι (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ασθενείς με ήπια και μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και επομένως η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ροσιγλιταζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών. Για παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη ροσιγλιταζόνη ως μονοθεραπεία (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της στον παιδιατρικό πληθυσμό και επομένως τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση της ροσιγλιταζόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- γνωστή υπερευαισθησία στη ροσιγλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I έως IV κατά την NYHA)
- ένα Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [ασταθής στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση διαστήματος του ST (NSTEMI) και με ανάσπαση διαστήματος του ST (STEMI)] (βλέπε παράγραφο 4.4).
- ηπατική δυσλειτουργία.
- διαβητική κετοξέωση ή διαβητική προκωματώδης κατάσταση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θειαζολιδινεδιόνης 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 βάρους θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά καθώς η απότομη και υπερβολική αύξηση βάρους ως σημείο κατακράτησης υγρών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρία, εκείνοι με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και εκείνοι με μειωμένα καρδιακά αποθέματα, 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. Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών εάν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ινσουλίνη. Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής κατάστασης.

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει επίσης αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια έχει επίσης αναφερθεί πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσοχή με ασθενείς άνω των 75 ετών λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Επειδή τα ΜΣΑΦ και η ροσιγλιταζόνη συσχετίζονται με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί

να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε κλινικές μελέτες, όταν η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας. Η ινσουλίνη και η ροσιγλιταζόνη συνδέονται και οι δύο με κατακράτηση υγρών, η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οιδήματος και θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων. Η ινσουλίνη πρέπει να προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κάτω από στενή παρακολούθηση.

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).

Έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας κατά το χρονικό διάστημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (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 από την έναρξη της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς και στη συνέχεια περιοδικά με βάση την κλινική αξιολόγηση. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με αυξημένες αρχικές τιμές επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ($ALT > 2.5X$ ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου. Εάν τα επίπεδα ALT αυξηθούν περισσότερο από το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανελεγχθούν το συντομότερο δυνατόν. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν υψηλότερα από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακά άλγη, εξασθένηση, ανορεξία ή/και σκοτεινόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελεγχθούν τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση για το κατά πόσον πρέπει να συνεχισθεί η θεραπεία στον ασθενή με ροσιγλιταζόνη, πρέπει να καθορισθεί από την κλινική κρίση, με βάση τις εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με το φάρμακο.

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

Σε κλινικές μελέτες με ροσιγλιταζόνη, υπήρξαν ενδείξεις δόσοεξαρτώμενης αύξησης του βάρους, η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείτο σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Συνεπώς το βάρος θα

πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, δεδομένου ότι μπορεί να αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναιμία

Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη συνοδεύεται από δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσιγλιταζόνη.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη μπορεί να εμφανίσουν δόσοεξαρτώμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου παράγοντα και αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών.

Τριπλή θεραπεία από το στόμα

Η χρήση της ροσιγλιταζόνης σε τριπλή θεραπεία από το στόμα, σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, μπορεί να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης υγρών και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται αυξημένος έλεγχος του ασθενή και μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης της σουλφονουλουρίας. Η απόφαση για την έναρξη τριπλής θεραπείας από το στόμα θα πρέπει να εμπεριέχει την πιθανότητα μετάβασης του ασθενή σε αγωγή με ινσουλίνη.

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.

Άλλα

Γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση έλαβαν ροσιγλιταζόνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Στις προκλινικές μελέτες, παρόλον ότι είχε παρατηρηθεί ορμονική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 5.3), δε παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με εμμηνορροϊκές διαταραχές. Σαν επακόλουθο της βελτίωσης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να συμβεί επανεμφάνιση ωορρηξίας σε ασθενείς που ήταν ανωορρηκτικές λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμερες για τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και εάν μία ασθενής επιθυμεί να καταστεί έγκυος ή εάν συμβεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Η ροσιγλιταζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με CYP2C8 αναστολείς (π.χ γεμφιπροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ ριφαμπικίνη). Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται η ρύθμιση της δόσης της ροσιγλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι μεταβολές στην διαβητική αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα δισκία AVANDIA περιέχουν λακτόζη και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης τύπου Lapp, ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8, ενώ το CYP2C9 αποτελεί μικρής σημασίας οδό.

Η συγχορήγηση της ροσιγλιταζόνης με γεμφιμπροζίλη (ένας αναστολέας του CYP2C8) είχε σαν αποτέλεσμα τον διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα. Καθώς υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος δόσοεξαρτώμενων 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 ριφαμικίνη (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 φαινοϊόνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό/βαλσαμόχορτο) 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 τα υποστρώματα ή τους αναστολείς του CYP2C9.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τους αντιδιαβητικούς παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα, μετφορμίνη γλιβενκλαμίδα και ακαρβόζη, δεν είχε σαν αποτέλεσμα καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με ροσιγλιταζόνη. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με ροσιγλιταζόνη δεν έχει επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη, το υπόστρωμα του CYP2C9 της βαρφαρίνης, τα υποστρώματα του CYP3A4 της νιφεδιπίνης, της αιθινυλοιστραδιόλης ή της νορεθινδρόνης μετά από συγχορήγηση με ροσιγλιταζόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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 επί εγκύων γυναικών. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα επί του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η ροσιγλιταζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ροσιγλιταζόνη έχει ανιχνευθεί στο γάλα των πειραματόζωων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο. Συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η ροσιγλιταζόνη σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το AVANDIA δεν επηρεάζει ή επηρεάζει ελάχιστα την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε θεραπευτική αγωγή * παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συστημάτων οργάνων και απόλυτης συχνότητας. Για τις δόσοεξαρτώμενες 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 σαν: πολύ συχνές $\geq 1/10$; συχνές $\geq 1/100$, $< 1/10$; και όχι συχνές $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την επισκόπηση κλινικών μελετών οι οποίες περιελάμβαναν 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			
	ΡΣΓ	ΡΣΓ + MET	ΡΣΓ + ΣΛΦ	ΡΣΓ + MET + ΣΛΦ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
αναιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
λευκοπενία			Συχνά	
θρομβοκυτταροπενία			Συχνά	
ακοκκιοκυτταραιμία				Συχνά
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
υπερχοληστεριναιμία ¹	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνά		Συχνά	
υπερλιπιδαιμία	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση βάρους	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
αύξηση της όρεξης	Συχνά		Όχι συχνά	
υπογλυκαιμία		Συχνά	Πολύ συχνά	Πολύ συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
ζάλη*		Συχνά	Συχνά	
κεφαλαλγία*				Συχνά
Καρδιακές διαταραχές				
καρδιακή ανεπάρκεια ²		Συχνά	Συχνά	Συχνά
καρδιακή ισχαιμία ^{3*}	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
δυσκοιλιότητα	Συχνά	Συχνά	Συχνά	Συχνά
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
κατάγματα οστών ⁴	Συχνά	Συχνά	Συχνά	
μυαλγία*				Συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
οίδημα	Συχνά	Συχνά	Πολύ συχνά	Πολύ συχνά

ΡΣΓ – Ροσιγλιταζόνη μονοθεραπεία; ΡΣΓ + MET – Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη; ΡΣΓ + ΣΛΦ – Ροσιγλιταζόνη με σουφλονυλουρία; ΡΣΓ + MET + ΣΛΦ – Ροσιγλιταζόνη με μετφορμίνη και σουφλονυλουρία

* Η επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων 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 εμφανίστηκε υψηλότερη με τα 8 mg ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με τα 4 mg ροσιγλιταζόνης (συνολική ημερήσια δόση). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας στη τριπλή θεραπεία από το στόμα ήταν 1,4% στην 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%. Επιπλέον σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας ενός έτους μελέτη έδειξε επιδείνωση ή πιθανή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο 6,4% των ασθενών που έλαβαν ροσιγλιταζόνη, συγκριτικά με το 3,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

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 διεγερμένη 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 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, οι οποίες λαμβάνουν ροσιγλιταζόνη. Σε μια μελέτη μονοθεραπείας, η εμφάνιση στις γυναίκες που λαμβάνουν 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 μετφορμίνη 3,5% (1,3 ασθενείς ανά 100 ασθενείς-έτη) για τη γλιβενκλαμίδη. 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 (μετφορμίνη/σουλφονυλουρίες 0,5%). Τα αναφερθέντα περιστατικά που αφορούσαν σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ηπατικό και το χολικό σύστημα ήταν < 1,5% σε οποιαδήποτε θεραπευτική ομάδα και παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου.

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. Οι συχνότητες ορίστηκαν σαν: σπάνιες $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ και πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

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 η 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.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες επί εθελοντών, η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε εφάπαξ από του στόματος δόσεις μέχρι 20mg και ήταν καλώς ανεκτή.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να αρχίσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η ροσιγλιταζόνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες και δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: από του στόματος φάρμακα για τη μείωση του σακχάρου; θειαζολιδινεδιόνες; **ATC κωδικός:** A10 BG 02

Η ροσιγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του πυρηνικού υποδοχέως PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) και είναι μέλος της ομάδας θειαζολιδινεδιόνων των αντιδιαβητικών παραγόντων. Μειώνει τη γλυκαιμία μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ.

Προκλινικά στοιχεία

Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ροσιγλιταζόνης αποδείχθηκε σε έναν αριθμό πειραματόζωων με τύπου 2 διαβήτη. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε τη λειτουργία των β -κυττάρων όπως απεδείχθη από την αυξημένη παγκρεατική νησίδα μάζα και την περιεκτικότητα τους σε ινσουλίνη και εμπόδισε την ανάπτυξη έκδηλης υπεργλυκαιμίας σε πειραματόζωα με διαβήτη τύπου 2. Η ροσιγλιταζόνη δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και δεν προκαλεί υπογλυκαιμία στους επίμυες και μυς. Ο κύριος μεταβολίτης (παρα-υδρόξυ θειϊκό άλας) με υψηλή χημική συγγένεια προς το διαλυτό PPAR γ , παρουσίασε υψηλή σχετικά δραστηριότητα σε μέτρηση ανοχής γλυκόζης σε παχύσαρκο μυ. Δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης.

Στοιχεία κλινικών δοκιμών

Τα αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης έχουν βαθμιαία έναρξη, ενώ οι σχεδόν μέγιστες μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα σε νηστεία (FPG) είναι εμφανείς μετά από θεραπεία 8 περίπου εβδομάδων. Ο βελτιωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας συσχετίστηκε με μειώσεις της γλυκόζης τόσο μετά από νηστεία όσο και μεταγευματικά.

Η ροσιγλιταζόνη, συνοδευόταν από αύξηση του βάρους. Στις μελέτες μηχανισμού, η αύξηση βάρους φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του υποδόριου λίπους με μείωση του σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους.

Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης, η ροσιγλιταζόνη μείωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτίωσε την λειτουργία των β -κυττάρων του ήπατος. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος, συνοδευόταν επίσης από σημαντικές μειώσεις των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Ως αποτέλεσμα διαφορετικών αλλά συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης, η διπλή θεραπεία από το στόμα ροσιγλιταζόνης με τις σουλφονυλουρίες ή τη μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα τη συνεργική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο στους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς.

Σε μελέτες μέγιστης διάρκειας τριών ετών, όταν η ροσιγλιταζόνη χορηγείτο μία ή δύο φορές την ημέρα, προκάλεσε μία παρατεταμένη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (FPG και HbA1c). Σε παχύσαρκους ασθενείς παρατηρήθηκε πιο εμφανές αποτέλεσμα. Δεν έχει ολοκληρωθεί με τη ροσιγλιταζόνη μελέτη έκβασης, συνεπώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη που σχετίζονται με το βελτιωμένο έλεγχο της γλυκαιμίας, δεν έχουν αποδειχθεί.

Μία κλινική μελέτη ενεργού ελέγχου (ροσιγλιταζόνη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2.000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε 197 παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA1c από την αρχική τιμή επιτεύχθηκαν μόνο στην ομάδα της μετφορμίνης. Η ροσιγλιταζόνη απέτυχε να δείξει ισοδυναμία σε σύγκριση με την μετφορμίνη. Μετά την αγωγή με ροσιγλιταζόνη δεν δημιουργήθηκαν νέα στοιχεία για την ασφάλεια στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε μακροχρόνια βάση 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), στην 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% σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδα (HR 0.37, CI 0.30-0.45) και κατά 32% σε σχέση 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. Μία 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 μειονεκτικότερη 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροσιγλιταζόνης μετά από λήψη από του στόματος 4 και 8 mg είναι περίπου 99%. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ροσιγλιταζόνης μεγιστοποιούνται γύρω στη 1 ώρα μετά τη δόση αυτή. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι περίπου δοσοεξαρτώμενες για το εύρος της θεραπευτικής δόσης.

Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης με φαγητό δε μετέβαλε την συνολική έκθεση (AUC), παρόλο που παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στην C_{max} (περίπου 20% έως 28%) και μια καθυστέρηση στην t_{max} (1,75 ώρες) συγκριτικά με τη χορήγησή της επί καταστάσεως νηστείας. Αυτές οι μικρές αλλαγές δεν είναι κλινικά σημαντικές, γι' αυτό, δεν απαιτείται η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε συγκεκριμένη ώρα σε σχέση με τα γεύματα. Η απορρόφηση της ροσιγλιταζόνης δεν επηρεάζεται από αυξήσεις του γαστρικού pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 14 λίτρα στους υγιείς εθελοντές. Η δέσμευση ροσιγλιταζόνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 99,8%) και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωσή της ή την ηλικία. Η δέσμευση πρωτεϊνών της κύριας οδού μεταβολισμού (παρα-υδρόξυ θειικό άλας) είναι πολύ υψηλή (>99,99%).

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός της ροσιγλιταζόνης είναι εκτεταμένος και η αρχική ουσία δεν απεκκρίνεται αυτούσια. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού είναι ο σχηματισμός N-διμεθυλιωμένων παραγώγων και η υδροξυλίωση ακολουθούμενες από σύζευξη με θειικά και γλυκουρονικό οξύ. Η συνεισφορά του κυρίου μεταβολίτη (παρα-υδρόξυ θειικού άλατος) στη συνολική αντιδιαβητική δραστηριότητα της ροσιγλιταζόνης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί στον άνθρωπο και δεν μπορεί να αγνοηθεί το γεγονός ότι ο μεταβολίτης μπορεί να συνεισφέρει στη δραστηριότητα. Όμως αυτό εγείρει ανησυχία μη ασφάλειας όσον αφορά το στόχο ή ειδικούς πληθυσμούς, καθώς η ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται και οι κλινικές μελέτες φάσης III περιελάμβαναν ένα σημαντικό αριθμό υπερηλίκων ασθενών και ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το μέσο του CYP2C8, με μικρής σημασίας συμβολή του CYP2C9.

Επειδή δεν υπάρχει σημαντική *in vitro* αναστολή των CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ή 4A με τη ροσιγλιταζόνη, υπάρχει μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα P450. Η ροσιγλιταζόνη παρουσίασε *in vitro* ήπια αναστολή του CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) και μικρή αναστολή του CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (βλέπε παράγραφο 4.5). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με βαρφαρίνη έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη δεν αλληλεπιδρά *in vivo* με τα υποστρώματα CYP2C9.

Απέκκριση

Η ολική κάθαρση της ροσιγλιταζόνης από το πλάσμα είναι περίπου 3 l/ώρα και ο τελικός χρόνος ημιζωής της ροσιγλιταζόνης είναι περίπου 3-4 ώρες. Δεν υπάρχουν δεδομένα μη αναμενόμενης συσσώρευσης της ροσιγλιταζόνης μετά από χορήγηση εφάπαξ ή δύο φορές ημερησίως. Η κύρια οδός

αποβολής είναι τα ούρα με τα δύο τρίτα της δόσης να αποβάλλονται μέσω αυτής της οδού, ενώ περίπου το 25% της δόσης αποβάλλεται δια των κοπράνων. Με τα ούρα ή τα κόπρανα δεν αποβάλλεται φάρμακο που δεν έχει μεταβολιστεί. Η τελική ημίσεια ζωή για τη ραδιενέργεια ήταν περίπου 130 ώρες υποδεικνύοντας ότι η απέκκριση των μεταβολιτών είναι πολύ βραδεία. Αναμένεται συσσώρευση των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ιδιαίτερα δε του κυρίου μεταβολίτη (παρα-υδροξυ θειικού άλατος) για τον οποίο υπολογίζεται οκταπλάσια συσσώρευση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο: Στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, δεν σημειώθηκαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές της ροσιγλιταζόνης ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες.

Ηλικιωμένοι: Στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό της φαρμακοκινητικής ανάλυσης, η ηλικία δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό βαθμό.

Παιδιά και έφηβοι: Φαρμακοκινητική ανάλυση στον πληθυσμό που περιελάμβανε 96 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών και βάρους 35 έως 178 kg έδειξε παρόμοια μέση CL/F σε παιδιά και ενήλικες. Η ατομική CL/F στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν στην ίδια κλίμακα με τα ατομικά στοιχεία σε ενήλικες. Η CL/F φάνηκε να είναι ανεξάρτητη της ηλικίας αλλά αυξήθηκε με το βάρος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Σε κυρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), οι τιμές για τη μη συνδεδεμένη ποσότητα C_{max} και AUC ήταν 2- και 3- φορές υψηλότερη από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ήταν ευρεία, με επταπλάσια διαφορά στη μη δεσμευμένη AUC μεταξύ των ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε πειραματόζωα με πιθανή σημασία για κλινική χρήση, ήσαν ως ακολούθως: Αύξηση του όγκου του πλάσματος, συνοδευόμενη από μείωση στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και σε αύξηση του βάρους της καρδιάς. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις στο βάρος του ήπατος, της ALT του πλάσματος (μόνο στο σκύλο) και του λιπώδους ιστού. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και με άλλες θειαζολιδινεδιόνες.

Σε μελέτες τοξικότητας επί του αναπαραγωγικού συστήματος, η χορήγηση της ροσιγλιταζόνης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια μέσης προς το τέλος εγκυμοσύνης, συνοδεύτηκε από εμβρυικό θάνατο και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη ανέστειλε την σύνθεση ωοθηκικής οιστραδιόλης και προγεστερόνης και μείωσε τα επίπεδα πλάσματος αυτών των ορμονών επηρεάζοντας τον οιστρογονοεξαρτώμενο εμμηνορρυσιακό κύκλο και τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ένα πειραματόζωο μοντέλο για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη σε δόση 200 φορές μεγαλύτερη της φαρμακολογικής δραστικής δόσης, αύξησε τον αριθμό των όγκων στο παχύ έντερο. Η σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Όμως, η ροσιγλιταζόνη προήγαγε τη διαφοροποίηση και την αναστροφή των μεταλλαξιογόνων μεταβολών σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινου παχέος εντέρου *in vitro*. Επιπλέον, η ροσιγλιταζόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μία σειρά μελετών γονοτοξικότητας *in vivo* και *in vitro* και δεν υπήρξε καμία ένδειξη όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής σε δυο είδη τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (Τύπου Α)
υπρομελλόζη
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μονοϋδρική λακτόζη
στεατικό μαγνήσιο

Λεπτό υμένιο επικάλυψης (Opadry ροδόχρουν ΟΥ-L-24803):

Υπρομελλόζη 6cP
Διοξείδιο τιτανίου E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Λακτόζη μονοϋδρική Γλυκερόλη τριοξείκη
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό E172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 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

Συσκευασία αδιαφανών κυψελών (PVC/αλουμίνιο). 7, 28, 84, 90 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιουλίου 2000.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιουλίου 2005.

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

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 Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Γαλλία

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

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) πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 7.2 που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1 της Άδειας Κυκλοφορίας, είναι διαθέσιμο και λειτουργεί πριν το προϊόν τεθεί στην κυκλοφορία και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του.

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρονται λεπτομερώς στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 4 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και όποιες επακόλουθες ενημερώσεις του ΣΔΚ συμφωνήθηκαν με την CHMP.

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP σχετικά με τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε αναθεωρημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφαλείας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, πρέπει να κατατίθεται ενημερωμένο ΣΔΚ:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τις ισχύουσες Προδιαγραφές Ασφαλείας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την επίτευξη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου)
- Κατόπιν απαίτησης του EMEA

ΕΠΠΑ

Σε συνέχεια της ανανέωσης της Άδειας Κυκλοφορίας, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει ετήσιες ΕΠΠΑ εκτός εάν αποφασιστεί διαφορετικά από τη CHMP.

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**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDIA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rosiglitazone maleate που αντιστοιχεί σε 2 mg rosiglitazone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μονοδοσική συσκευασία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

**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/1/00/137/002 56 δισκία
EU/1/00/137/003 112 δισκία
EU/1/00/137/013 168 δισκία
EU/1/00/137/016 180 δισκία
EU/1/00/137/004 56 δισκία, μονοδοσική συσκευασία

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

avandia 2 mg

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

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDIA 2 mg δισκία
rosiglitazone

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDIA 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rosiglitazone maleate που αντιστοιχεί σε 4 mg rosiglitazone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες,

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μονοδοσική συσκευασία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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/1/00/137/005 7 δισκία
EU/1/00/137/006 28 δισκία
EU/1/00/137/007 56 δισκία
EU/1/00/137/014 84 δισκία
EU/1/00/137/017 90 δισκία
EU/1/00/137/008 112 δισκία
EU/1/00/137/009 56 δισκία, μονοδοσική συσκευασία

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

avandia 4 mg

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

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDIA 4 mg δισκία
rosiglitazone

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****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AVANDIA 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rosiglitazone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rosiglitazone maleate που αντιστοιχεί σε 8 mg rosiglitazone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες,

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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/1/00/137/010 7 δισκία
EU/1/00/137/011 28 δισκία
EU/1/00/137/015 84 δισκία
EU/1/00/137/018 90 δισκία
EU/1/00/137/012 112 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

avandia 8 mg

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

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVANDIA 8 mg δισκία
rosiglitazone

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SmithKline Beecham Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

AVANDIA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

AVANDIA 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

AVANDIA 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ροσιγλιταζόνη

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

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

Το Avandia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είτε δεν παράγουν αρκετή ινσουλίνη (μια ορμόνη η οποία ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα), είτε δεν απαντούν φυσιολογικά στην ινσουλίνη την οποία παράγει το σώμα τους. Το Avandia βοηθά στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα σας προς ένα φυσιολογικό επίπεδο, βοηθώντας το σώμα σας να χρησιμοποιεί καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει.

Το Avandia μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (όπως μετφορμίνη ή μία σουλφονυλουρία).

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AVANDIA

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 Avandia.

Μην πάρετε το AVANDIA:

- Εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στην ροσιγλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Avandia (αναφέρονται στην Παράγραφο 6).
 - αν είχατε καρδιακή προσβολή ή σοβαρή στηθάγχη, η οποία παρακολουθείται σε νοσοκομείο
 - αν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν
 - αν πάσχετε από νόσο του ήπατος
 - αν πάσχετε από διαβητική κετοξέωση (μια διαταραχή του διαβήτη με γοργή απώλεια βάρους, ναυτία ή έμετο)
- ➔ **Ελέγξτε με το γιατρό σας αν νομίζετε ότι ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Μην πάρετε το Avandia.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Avandia

Το Avandia δεν συνιστάται για άτομα κάτω των 18, καθώς η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί.

Αν σας έχουν διαγνώσει στηθάγχη (πόνος στο στήθος), ή περιφερική αρτηριακή νόσο (μειωμένη ροή αίματος στα κάτω άκρα):

➔ **Ελέγξτε με το γιατρό σας**, καθώς το Avandia μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς.

Καταστάσεις που πρέπει να προσέχετε

Το Avandia και τα άλλα φάρμακα για το διαβήτη μπορεί να επιδεινώσουν κάποιες υπάρχουσες καταστάσεις, ή να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες. Πρέπει να ελέγχετε για ορισμένα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε το Avandia, ώστε να μειώσετε τον κίνδυνο οποιονδήποτε προβλημάτων. Βλέπε «Καταστάσεις που πρέπει να προσέχετε» στην **Παράγραφο 4**.

Πιθανή επανέναρξη της ωορηξίας

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

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, αν έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ή αν ξεκινήσετε να παίρνετε καινούργια. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και άλλα φάρμακα που αγοράσατε χωρίς συνταγή.

Κάποια φάρμακα είναι ιδιαίτερα πιθανό να επηρεάσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας:

- γεμφπροζίλη (χρησιμοποιείται για τη **μείωση της χοληστερόλης**)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **φυματίωσης** και άλλων λοιμώξεων)
- φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **μυκητιασικών λοιμώξεων**)

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας θα ελέγχονται και η δόση του Avandia ενδέχεται να χρειαστεί να μεταβληθεί.

Κύηση και θηλασμός

- **Το Avandia δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.** Εάν είστε έγκυος ή ενδέχεται να μείνετε έγκυος ενημερώστε το γιατρό σας.
- **Μην θηλάζετε** ενώ παίρνετε Avandia. Τα συστατικά μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και να βλάψουν το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο δεν θα επηρεάσει την ικανότητα σας στην οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

Το Avandia περιέχει λακτόζη

Τα δισκία Avandia περιέχουν μια μικρή ποσότητα λακτόζης. Ασθενείς μη ανεκτικοί στην λακτόζη ή με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης τύπου Lapp, ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, **δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.**

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AVANDIA

Πάντοτε να παίρνετε το AVANDIA αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 4 mg ημερησίως. Αυτή μπορεί να ληφθεί ως ένα δισκίο 4 mg εφάπαξ ημερησίως ή ως ένα δισκίο των 2 mg λαμβανόμενο δύο φορές την ημέρα.

Μετά από περίπου 8 εβδομάδες ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αυξήσει τη δόση σας. Η μέγιστη δόση είναι 8 mg Avandia εφάπαξ ημερησίως.

Οδηγίες λήψης

Καταπιείτε τα δισκία με λίγο νερό. Μπορείτε να πάρετε το Avandia με ή χωρίς φαγητό.

Παίρνετε τα δισκία σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα και ακολουθείτε όποια διατροφική συμβουλή σας έχει δώσει ο ιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική

Αν πάρετε λανθασμένα περισσότερα δισκία απ' όσα πρέπει επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για συμβουλή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Avandia

Μην πάρετε επιπλέον δισκία για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Να πάρετε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Avandia

Παίρνετε το Avandia για όσο καιρό συνιστά ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Avandia, η γλυκόζη του αίματος σας δε θα μπορεί να ελεγχθεί και μπορεί να μην αισθανθείτε καλά. Ενημερώστε το γιατρό σας αν θέλετε να διακόψετε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Avandia 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 Avandia. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- διογκωμένο και κνησμάδες εξάνθημα (κνίδωση)
- οίδημα, μερικές φορές στο πρόσωπο ή το στόμα (αγγειοοίδημα), που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή
- καταπληξία
- **Επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό** αν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα.

Σταματήστε να παίρνετε Avandia.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια: Το Avandia 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:

- Ταχύπνοια, 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 Avandia 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 σοβαρότητα 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 Avandia 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 Avandia 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 Avandia 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
- ελάτωση 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
- δυσκοιλιότητα
- πρήξιμο (οίδημα) λόγω κατακράτησης υγρών

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανισθούν σε **έως 1 στα 1.000** άτομα:

- υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα) το οποίο προκαλεί ταχύπνοια
- 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
- γρήγορη και υπερβολική αύξηση βάρους η οποία προκαλείται από κατακράτηση υγρών

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 AVANDIA

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν ούτε προσεγγίζουν τα παιδιά.

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

Δεν υπάρχουν 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 Avandia

Η δραστική ουσία είναι η ροσιγλιταζόνη. Τα δισκία Avandia διατίθενται σε διαφορετικές περιεκτικότητες. Κάθε δισκίο περιέχει είτε: 2 mg, 4 mg, ή 8 mg ροσιγλιταζόνης.

Τα άλλα συστατικά είναι: νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (Τύπου Α), υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λακτόζη μονοϋδρική, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη 6cP, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, τάλκη κεκαθαρμένη, λακτόζη μονοϋδρική, γλυκερόλη τριοξείκη, οξείδιο σιδήρου κίτρινο ή ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του AVANDIA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το **Avandia 2 mg** διατίθεται σαν ροζ δισκία χαραγμένα με το “GSK” στην μια πλευρά και το “2” στην άλλη πλευρά. Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν κυψέλες των 56, 112, 168 ή 180 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μονοδοσική συσκευασία.

Το **Avandia 4 mg** διατίθεται σαν πορτοκαλί δισκία χαραγμένα με το “GSK” στην μια πλευρά και το “4” στην άλλη πλευρά. Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν κυψέλες των 7, 28, 56, 84, 90 ή 112 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μονοδοσική συσκευασία.

Το **Avandia 8 mg** διατίθεται σαν ερυθροκαφέ δισκία χαραγμένα με το “GSK” στην μια πλευρά και το “8” στην άλλη πλευρά. Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν κυψέλες των 7, 28, 84, 90 ή 112 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες των δισκίων ή όλες οι περιεκτικότητες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Ηνωμένο Βασίλειο.

Παραγωγός: Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Γαλλία.

ή

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

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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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.emea.europa.eu>