

4.9 Üleannustamine

AVAGLIM'i üleannustamisest ei ole teatatud.

Rosiglitasooni üleannustamise kohta inimestel on andmed vähesed. Vabatahtlikel läbi viidud kliinilistes uuringutes on rosiglitasooni manustatud kuni 20 mg ühekordse suukaudse annusena, mis oli hästi talutav.

Sulfonüüluurea derivaatide (sh glimepiriidi) üleannustamise järgselt võib tekkida raskekujuline eluohtlik hüpoglükeemia, mis kestab 12...72 tundi ja võib taastekkida pärast esialgset paranemist. Sümptomid võivad ilmuda kuni 24 tundi pärast ravimi manustamist. Vajadusel kaaluda hospitaliseerimist.

Üleannustamise korral soovitatakse rakendada sobivat toetavat ravi, mille määrab patsiendi kliiniline seisund. Rosiglitasoon ja glimepiriid seonduvad mõlemad ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC-kood: A10BD04

AVAGLIM sisaldab kahte diabeedivastast ainet, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv rosiglitasoonmalaat ja sulfonüüluurea rühma ravim glimepiriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja sulfonüüluurea derivaadid stimuleerivad insuliini vabanemist funktsioneerivatest pankrease β -rakkudest. Uuring, mis võrdles AVAGLIM'i rosiglitasooni või glimepiriidi monoterapiaga, näitas fikseeritud annuste kombinatsiooni eelist monoterapias ees. Uusi ohutusega seotud leide ei täheldatud. Selle fikseeritud annuste kombinatsiooni kasutamist toetav kliiniline uuring võrdles rosiglitasooni ja glimepiriidi ainult glimepiriidi monoterapiaga, kuid mitte teiste sulfonüüluurea derivaatidega (monoterapia).

Rosiglitasoon

Rosiglitasoon on selektiivne nukleaarse PPAR γ (peroksisomaalne proliferator-aktiveeritud retseptor gamma) retseptori agonist ning kuulub diabeedivastaste ravimite tiasolidiindioonide rühma. Rosiglitasoon langetab veresuhkru taset, vähendades insuliiniresistentsust rasvkoes, skeletilihases ja maksas.

Rosiglitasooni antihüperglükeemilist toimet on demonstreeritud mitmes II tüüpi diabeedi loomkatses. Lisaks säilitas rosiglitasoon β -rakkude funktsiooni, mida näitas pankrease saarekeste massi ja insuliinisisalduse suurenemine, ning hoidis ära väljendunud hüperglükeemia tekke. Rottidel ja hiirtel ei stimuleerinud rosiglitasoon insuliini sekretsiooni ega kutsunud esile hüpoglükeemiat. Põhimetaboliit (para-hüdroksü-sulfaat), millel on suur afiinsus inimese PPAR γ suhtes, avaldas suhteliselt tugevat toimet glükoosi tolerantsuse testis ülekaalulistel hiirtel. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole veel täielikult selge.

Kliinilistes uuringutes avaldus rosiglitasooni veresuhkru taset langetav toime järk-järgult, peaaegu maksimaalne tühja kõhuga veresuhkru taseme langus ilmnes umbes 8 ravinädala möödudes. Veresuhkru kontrolli paranemine on seotud nii tühja kõhuga kui einejärgse veresuhkru sisalduse vähenemisega.

Rosiglitasooni kasutamine oli seotud kehakaalu suurenemisega. See oli peamiselt tingitud nahaaluse rasvkoos suurenemisest, samas vähenes vistseraalse ja intrahepaatilise rasva mass.

Kooskõlas toimetehhanismiga vähenes rosiglitasooni toimel insuliiniresistentsus ja paranes pankrease β -rakkude funktsioon. Veresuhkru kontrolli paranemine oli seotud ka vabade rasvhapete olulise vähenemisega. Erinevate, kuid teineteist täiendavate toimetehhanismide tulemusena oli suukaudsel kaksikravigil (rosiglitasoon + sulfonüüluurea või metformiin) aditiivne toime veresuhkru kontrollile II tüüpi diabeediga patsientidel.

Maksimaalse 3-aastase kestusega uuringutes, kus rosiglitasooni manustati üks või kaks korda päevas, ilmnes veresuhkru kontrolli (tühja kõhuga veresuhkru tase ja HbA1c) püsiv paranemine. Enam väljendunud veresuhkru taset langetavat toimet täheldati ülekaalulistel patsientidel. Pikaajalist uuringut rosiglitasooniga ei ole lõpetatud, mistõttu puuduvad andmed rosiglitasoonist tingitud veresuhkru kontrolli paranemise pikaajalise kasuliku toime kohta.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) oli mitmekeskuseline, topeltpime, kontrollitud uuring, kus 4...6 aastat kestnud (keskmine kestus 4 aastat) ravi käigus võrreldi rosiglitasooni annustes 4...8 mg ööpäevas metformiini (500...2000 mg ööpäevas) ja glibenklamiidiga (2,5...15 mg ööpäevas) 4351 varem ravi mittesaanud isikul, kellel oli hiljuti (≤ 3 aasta jooksul) diagnoositud II tüüpi diabeeti. Ravi rosiglitasooniga vähendas uuringu (kuni 72 ravikuu) jooksul olulisel määral monoterapia ebaõnnestumise (FPG $>10,0$ mmol/l) riski: 63% võrreldes glibenklamiidi (riskisuhe [HR] 0,37; usaldusvahemik [CI] 0,30...0,45) ja 32% võrreldes metformiiniga (HR 0,68, CI 0,55...0,85). See tähendab ravi ebaõnnestumise kumulatiivset esinemissagedust 10,3% rosiglitasooni, 14,8% metformiini ja 23,3% glibenklamiidi puhul. Kokku katkestas ravi muudel põhjustel kui monoterapia ebaõnnestumine vastavalt 43%, 47% ja 42% rosiglitasooni, glibenklamiidi ja metformiini saanud isikutest. Nende leidude mõju haiguse progresseerumisele või mikro- või makrovaskulaarsetele tüsistustele ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.8). Selles uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas iga ravimi teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga, kaasa arvatud jätkuv kaalutõus rosiglitasooni puhul. Lisaks täheldati rosiglitasooni saanud naistel luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

RECORD uuring (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) oli suur (4447 isikut), avatud, prospektiivne, kontrollitud uuring (keskmine jälgimisperiod 5,5 aastat), kus metformiini või sulfonüüluureaga ebarahuldavalt ravitud 2. tüüpi diabeediga patsiendid randomiseeriti saama lisaks kas rosiglitasooni või metformiini või sulfonüüluureat. Diabeedi keskmine kestusaeg nendel patsientidel oli umbes 7 aastat. Määratud esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne hospitaliseerimine (mis sisaldas hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu) või kardiovaskulaarne surm. Keskmised annused randomiseeritud ravi lõpetamisel on näidatud järgmises tabelis.

Randomiseeritud ravi†	Keskmine (SD) annus randomiseeritud ravi lõpetamisel
Rosiglitasoon (kas SU või metformiin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonüüluurea (eelnevalt metformiin)	
Glimepiriid*	3,6 (1,8) mg
Metformiin (eelnevalt sulfonüüluurea)	1995,5 (682,6) mg

* Suhtelisel sarnased efektiivsed annused (nt umbes pool maksimaalsest annusest) teistele sulfonüüluureatele (glibenklamiid ja gliklasiid)

† Patsiendid, kes said määratud ravi vastavalt randomiseerimisele kombinatsioonis korrektse eelneva raviga ja hinnatavate andmetega.

Rosiglitasooni (321/2220) ja aktiivse kontrolli (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85...1,16) vahel ei täheldatud mingeid erinevusi määratud esmaste tulemusnäitajate juhtude arvus, mis vastas eelnevalt sätestatud mitte-halvemuse kriteeriumile 1...20 (mitte-halvemuse näitaja $p=0,02$). Peamiste teiseste tulemusnäitajate osas olid HR ja CI järgmised: kõikidest põhjustest tingitud suremus (HR 0,86, CI 0,68...1,08), tõsised südame kõrvaltoimed (MACE - Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulaarne surm, äge müokardiinfarkt, insult) (HR 0,93, CI 0,74...1,15), kardiovaskulaarne surm (HR 0,84, CI 0,59...1,18), äge müokardiinfarkt (HR 1,14, CI 0,80...1,63) ja insult (HR 0,72, CI 0,49...1,06). Ala-uuringus ei olnud lisatud rosiglitasooniga kaksikravigil 18ndal kuul HbA1c

vähendamisel halvem sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonist. Randomiseeritud topelt-kombinatsioonravi tulemuste lõpp-analüüsis 5ndal aastal täheldati patsientidel, kelle ravis lisati metformiinile rosiglitason, HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,14% algväärtusest, võrreldes 0,17% suurenemisega patsientidel, kes said sulfonüüluureale lisaks metformiini ($p < 0,0001$ ravitulemuste erinevus). HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,24% täheldati patsientidel, kes said rosiglitasoni lisatuna sulfonüüluureale võrreldes HbA1c vähenemisega 0,10% patsientidel, kes said metformiini lisatuna sulfonüüluureale, ($p < 0,0083$ ravi erinevus). Rosiglitasoni sisaldavas ravirühmas oli võrreldes aktiivse kontrollrühmaga märkimisväärselt tõusnud südamepuudulikkuse (letaalse ja mitte-letaalse) (HR 2,10, CI 1,35...3,27) ja luumurdude (Risk Ratio 1,57, CI 1,26...1,97) esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kardiovaskulaarse jälgimisperioodi jooksul katkestas ravi 564 patsienti, mis teeb 12,3% rosiglitasoni rühma patsientidest ja 13% kontrollrühma patsientidest; moodustades 7,2% patsiendi-aastatest kaotatud kardiovaskulaarsete juhtude jälgimisperioodis ja 2,0% patsiendi-aastatest kaotatud kõikidest põhjustest tingitud suremuse jälgimisperioodis.

Glimepiriid

Glimepiriid on suukaudselt aktiivne hüpoplükeemilise toimega aine, mis kuulub sulfonüüluurea rühma. Seda kasutatakse insuliinsõltumatu suhkurtõve raviks.

Glimepiriid stimuleerib insuliini vabanemist pankrease β -rakkudest. Nagu ka teiste sulfonüüluurea derivaatide puhul, põhineb see toime pankrease β -rakkude vastuse paranemisel füsioloogilisele glükoosi stimulatsioonile. Lisaks sellele on glimepiriidil väljendunud pankreaseväliseid toimeid, mis on omased ka teistele sulfonüüluurea derivaatidele.

Sulfonüüluurea derivaadid reguleerivad insuliini sekretsiooni ATP-tundlike kaaliumikanalite sulgemisega β -raku membraanis. Kaaliumikanalite sulgemine kutsub esile β -raku depolarisatsiooni; selle tulemusena avanevad kaltsiumikanalid ja rakku tungib suuremas koguses kaltsiumi. Selle tulemusena vabaneb eksotsütoosi käigus insuliin.

Glimepiriid seondub β -raku membraanivalguga, mis on seotud ATP-tundliku kaaliumikanaliga, kuid mis erineb tavalisest sulfonüüluurea derivaatide seondumiskohast.

Pankreasevälised toimed on näiteks perifeersete kudede insuliinitundlikkuse suurenemine ja maksa väiksem insuliini omastamine.

Glimepiriid suurendab väga kiiresti aktiivsete glükoosi transpordimolekulide arvu lihas- ja rasvarakkude plasmamembraanides, mille tulemuseks on glükoosi parem omastamine.

Glimepiriid suurendab glükosüül-fosfatidüülinositol-spetsiifilise fosfolipaa C aktiivsust, mis võib olla seotud ravimi poolt esile kutsutud lipogeneesi ja glükogeneesiga isoleeritud rasva- ja lihasrakkudes.

Glimepiriid pärsib glükoosi teket maksas, suurendades rakusisest fruktoos-2,6-bifosfaadi kontsentratsiooni, mis omakorda pärsib glükoneogeneesi.

Minimaalne suukaudne toimiv annus on umbes 0,6 mg. Glimepiriidi toime sõltub annusest ja on korduvalt esile kutsutav. Glimepiriidi kasutamisel säilib füsioloogiline reaktsioon raskele füüsilisele koormusele (insuliini sekretsiooni vähenemine).

Ei esinenud ravimi toime olulisi erinevusi sõltuvalt sellest, kas ravimit manustati 30 minutit enne või vahetult enne sööki. Diabeetikutel on võimalik ühekordse ööpäevase annusega saavutada hea metaboolne kontroll, mis kestab üle 24 tunni.

Kuigi glimepiriidi hüdroksümetaboliit põhjustas väikest, kuid siiski olulist seerumi glükoosisisalduse vähenemist, moodustab see vaid väikese osa ravimi toimest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVAGLIM

Glimepiriidi ühekordsete suukaudsete annuste manustamisel 14 tervele täiskasvanule puudus kliiniliselt oluline toime rosiglitasoni püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetikale. Rosiglitasoni korduvate annuste manustamisel tervetele täiskasvanutele kaheksa päeva jooksul ei täheldatud glimepiriidi AUC või C_{max} kliiniliselt olulist vähenemist.

Tühja kõhuga läbiviidud bioekvivalentsuse uuringus olid rosiglitasoni AUC ja C_{max} ning glimepiriidi AUC pärast 4 mg/4 mg kombinatsioonitabelti ühekordse annuse manustamist bioekvivalentsed 4 mg rosiglitasoni ja 4 mg glimepiriidi samaaegse manustamisega.

Täis kõhuga oli rosiglitasoni-glimepiriidi 4 mg/4 mg kombinatsiooni imendumise kiirus ja ulatus samaväärne 4 mg rosiglitasoni ja 4 mg glimepiriidi samaaegse manustamisega. 4 mg/4 mg kombinatsiooni manustamine koos toiduga viis glimepiriidi ekspositsiooni suurenemiseni võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Glimepiriidi AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} ja C_{max} suurenesid keskmiselt vastavalt 30%, 19% ja 55%. Koos toiduga manustamisel vähenesid rosiglitasoni C_{max} väärtused ligikaudu 32% võrra.

Glimepiriidi AUC või C_{max} suurenesid annusest sõltuvalt pärast rosiglitasoni-glimepiriidi 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg ja 4 mg/4 mg manustamist.

Järgnevalt on toodud AVAGLIM'i üksikute komponentide farmakokineetilised omadused.

Rosiglitason

Imendumine

Rosiglitasoni absoluutne biosaadavus pärast nii 4 mg kui 8 mg suukaudse annuse manustamist on ligikaudu 99%. Rosiglitasoni maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 1 tund pärast manustamist. Terapeutilises annusevahemikus on saavutatavad plasmakontsentratsioonid proportsionaalsed manustatud annusega.

Rosiglitasoni manustamisel koos toiduga ei muutunud üldine ekspositsioon (AUC), samas täheldati C_{max} vähest langust (umbes 20...28% võrra) ja t_{max} pikenemist (umbes 1,75 t võrra) võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised ning seetõttu ei pea rosiglitasoni manustama kindlal kellaajal söögiaegadest sõltuvalt. Rosiglitasoni imendumist ei mõjuta mao pH-taseme tõus.

Jaotumine

Rosiglitasoni jaotusruumala tervetel vabatahtlikel on umbes 14 liitrit. Seonduvus plasmavalkudega on suur (u 99,8%) ning seda ei mõjuta kontsentratsioon ega vanus. Põhimetaboliidi (para-hüdroksü-sulfaat) seonduvus plasmavalkudega on väga suur (> 99,99%).

Metabolism

Rosiglitasoni metabolism on ulatuslik, ravimit muutumatul kujul ei eritu. Põhilised metabolismiteed on N-demetüülimine ja hüdroksüülimine, millele järgneb konjugatsioon sulfaadi ja glükuroonhappega. Põhimetaboliidi (para-hüdroksü-sulfaat) rolli rosiglitasoni üldises antihüperglükeemilises toimes inimesel ei ole veel täielikult välja selgitatud ning ei saa välistada, et metaboliit võib toimele kaasa aidata. See ei too aga kaasa ohutusprobleeme patsientide siht- ja erigruppide jaoks, kuna maksapuudulikkus on vastunäidustus ja III faasi kliinilistes uuringutes osales arvestatav hulk eakaid ning kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsiente.

In vitro uuringud on näidanud, et rosiglitason metaboliseerub peamiselt CYP2C8 ning vaid vähesel määral CYP2C9 kaudu.

Kuna rosiglitason ei pärsi *in vitro* oluliselt CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A või 4A, on vähe tõenäoline oluliste metabolismipõhiste koostoimete teke nende P450 ensüümide kaudu

metaboliseeruvate substantsidega. Rosiglitason pärssis *in vitro* mõõdukalt CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) ja vähesel määral CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) (vt lõik 4.5). *In vivo* koostoimeuuring varfariiniga näitas, et rosiglitasonil puuduvad koostoimed CYP2C9 substraatidega *in vivo*.

Eritumine

Rosiglitasoni totaalne plasma kliirens on u 3 l/h ning terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 3...4 tundi. Manustamisel üks või kaks korda päevas ei ole täheldatud ravimi kuhjumist organismis. Rosiglitason eritub põhiliselt (2/3) uriiniga, väljaheitega eritub umbes 25% annusest. Ravimit muutumatul kujul ei eritu. Radioaktiivsuse terminaalne poolväärtusaeg oli umbes 130 tundi, mis näitab metaboliitide väga aeglast eliminatsiooni. Metaboliitide kuhjumine plasmas võib tekkida pärast korduvat manustamist, seda eriti põhimetaboliidi (para-hüdroksü-sulfaat) osas, mille sisaldus võib suurenedagi 8 korda.

Glimepiriid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub glimepiriid seedetraktist täielikult (100%). Uuringud, mille käigus manustati ühekordseid suukaudseid annuseid tervetele isikutele ja korduvaid suukaudseid annuseid II tüüpi diabeediga patsientidele, on näidanud glimepiriidi olulist imendumist 1 tunni jooksul pärast manustamist ning maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumist umbes 2,5 tunni möödudes. Annuse ning C_{max} ja AUC vahel esineb lineaarne seos.

Jaotumine

Pärast ravimi veenisest manustamist tervetele isikutele oli jaotusruumala 8,8 liitrit (113 ml/kg) ja kogukliirens 47,8 ml/min. Seonduvus valkudega oli üle 99,5%.

Metabolism

Glimepiriid metaboliseerub nii veenisiseses kui suukaudse manustamise järgselt täielikult oksüdatiivse biotransformatsiooni teel. Põhimetaboliidid on tsükloheksüülhüdroksümetüül derivaat (M1) ja karboksüül derivaat (M2). CYP2C9 osaleb glimepiriidi biotransformatsioonis M1-ks. M1 metaboliseerub ühe või mitme tsütosoolensüümi vahendusel edasi M2-ks. Loomkatses moodustas M1 (kuid mitte M2) toime umbes 1/3 lähteühendi farmakoloogilisest toimest. M1 veresuhkru taset langetava toime kliiniline tähtsus on ebaselge.

Eritumine

Glimepiriidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 5...8 tundi. ¹⁴C-glimepiriidi suukaudsel manustamisel oli umbes 60% kogu radioaktiivsusest määratav uriinis seitsme päeva jooksul (sellest moodustasid M1 (valdav) ja M2 80...90%). Umbes 40% kogu radioaktiivsusest oli määratav roojas (sellest moodustasid M1 ja M2 (valdav) 70%). Uriinis ega roojas ei leidunud ravimit muutumatul kujul. Pärast ravimi intravenooset manustamist ei täheldatud glimepiriidi ega tema M1 metaboliidi olulist eritumist sapiga.

Patsientide erigrupid

Sugu: Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud rosiglitasoni või glimepiriidi farmakokineetika märkimisväärseid erinevusi meeste ja naiste vahel.

Eakad patsiendid: Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei leitud vanuse olulist mõju rosiglitasoni või glimepiriidi farmakokineetikale.

Maksakahjustus: Pärast rosiglitasoni manustamist mõõduka (Child-Pugh B) maksakahjustusega tsirroosipatsientidele olid valkudega seonduvate ravimi C_{max} ja AUC 2...3 korda suuremad kui tervetel. Patsientide vahelised erinevused olid suured (7-kordne erinevus seonduvate ravimi AUC osas). Maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole piisavaid glimepiriidi farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Seetõttu ei tohi maksafunktsiooni häirega patsientidel AVAGLIM'i kasutada (vt lõik 4.3).

Neerupuudulikkus: Neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsi saavatel patsientidel ei ole rosiglitasoni farmakokineetika kliiniliselt olulisel määral muutunud. Puuduvad andmed glimepiriidi kasutamise kohta dialüüsipatsientidel (vt lõik 4.3).

Glimepiriidi korduvannuste tiitrimise uuringus, kus osales 16 II tüüpi diabeedi ja neerukahjustusega patsienti, kes said 1...8 mg päevas kolme kuu jooksul, saavutasid kõik patsiendid kreatiniini kliirensiga alla 22 ml/min piisava veresuhkru kontrolli vaid 1 mg annusega päevas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

AVAGLIM[®]is sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis viidi läbi rosiglitasooni või glimepiriidiga eraldi.

Rosiglitasoon

Loomkatsetes täheldati järgmisi kõrvaltoimeid, millel võib olla kliiniline tähtsus: plasmamahu suurenemine, millega kaasnes erütrotsüütide arvu langus ja südame kaalu suurenemine. Täheldati ka maksa kaalu, plasma ALAT aktiivsuse (ainult koertel) ja rasvkoe massi suurenemist. Sarnaseid toimeid on leitud ka teiste tiasolidiindioonide puhul.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes seostati rosiglitasooni manustamist tiinetele rottidele loote surma ja arengupeetusega. Lisaks pärssis rosiglitasoon östradiooli ja progesterooni sünteesi munasarjades ja alandas nende hormoonide sisaldust plasmas, mis avaldas mõju libiidole/menstruaaltsüklile ja viljakusele (vt lõik 4.4).

Perekondliku adenomatoosse polüpoosi loomkatses suurendas rosiglitasoon farmakoloogiliselt aktiivsest annusest 200 korda suuremas annuses tuumori levikut jämesooles. Selle leiu tähtsus ei ole teada. Samas soodustas rosiglitasoon mutageensete muutuste diferentseerumist ja taandumist inimese jämesoolevähki rakkudes *in vitro*. Lisaks ei olnud rosiglitasoon genotoksiline paljudes *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringutes ning ei põhjustanud jämesoole kasvajaid kahe näriliste liigiga teostatud rosiglitasooni eluaegsetes uuringutes.

Glimepiriid

Prekliinilised toimed, mida täheldati ainult ekspositsioonide puhul, mis ületavad piisavalt maksimaalset ekspositsiooni inimesel, olid vähese kliinilise tähtsusega või põhjustatud ravimi farmakodünaamilisest toimest (hüpopglükeemia). See põhineb farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse mittekliinilistel uuringutel. Embrüo/loote arengu ning pre- ja postnataalse arengu uuringutes ilmnisid silma arenguhäired, skeleti väärarendud, abordid ja loodete suurenenud suremus.

Reproduktsoonitoksilisuse leiud võivad olla seotud glimepiriidi farmakodünaamilise toimega. Glimepiriid eritub lakteerivate rottide piima. Emastele rottidele manustatud suured annused põhjustavad rotipoegadel hüpopglükeemiat (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

8/4

Tableti sisu:

Naatriumglükolaattärklis tüüp A
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PVDC/alumiinium). 14, 28, 56, 84 või 112 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27. juuni 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse järelevalvesüsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalvesüsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud versioonis 7.2, on paigas ja toimib enne preparaadi turule toomist ning turustamise ajal.

Riskiohjamisplaani

Müügiloa hoidja kohustub läbi viima uuringuid ja täiendavaid ravimiohutuse järelevalve alaseid tegevusi, mida on kirjeldatud ravimiohutuse järelevalveplaanis ja nagu on kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskiohjamisplaani versioonis 4 ning kõikides CHMP poolt heaks kiidetud riskiohjamisplaani täiendustes.

Vastavalt CHMP juhiste inimestel kasutatavate ravimite riskiohjamissüsteemide kohta tuleb kaasajastatud riskiohjamisplaani esitada koos järgmise perioodilise ohutusaruandega (POA).

Lisaks sellele tuleb kaasajastatud riskiohjamisplaani esitada järgmistel juhtudel:

- kui saadakse uusi andmeid, mis võivad mõjutada praegust ohutusspetsifikatsiooni, ravimiohutuse järelevalveplaani või riski minimeerimisega seotud tegevusi;
- 60 päeva jooksul pärast olulise ravimiohutuse järelevalve või riski minimeerimise alase tegevuse tähtaega;
- Euroopa Raviameti (EMA) nõudel.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AVAGLIM 4 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
rosiglitason/glimepiriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rosiglitasonmalaati koguses, mis vastab 4 mg rosiglitasonile, ja 4 mg glimepiriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
112 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Kasutada ainult arsti juhiste järgi
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KÖHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÖLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/349/001 14 tabletti
EU/1/06/349/002 28 tabletti
EU/1/06/349/003 56 tabletti
EU/1/06/349/004 112 tabletti
EU/1/06/349/009 84 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON 'BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

AVAGLIM 4 mg/4 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVAGLIM 4 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
rosiglitason/glimepiriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVAGLIM 8 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
rosiglitason/glimepiriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rosiglitasonmalaati koguses, mis vastab 8 mg rosiglitasonile, ja 4 mg glimepiriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
112 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Kasutada ainult arsti juhiste järgi
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KÖHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/349/005 14 tabletti
EU/1/06/349/006 28 tabletti
EU/1/06/349/007 56 tabletti
EU/1/06/349/008 112 tabletti
EU/1/06/349/010 84 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON 'BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

AVAGLIM 8 mg/4 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVAGLIM 8 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
rosiglitason/glimepiriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

AVAGLIM 4 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AVAGLIM 8 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/glimepiriid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- **Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.**
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- **Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Avaglim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Avaglim'i võtmist
3. Kuidas Avaglim'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Avaglim'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON AVAGLIM JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Avaglim'i tabletid sisaldavad kombineeritult kahte erinevat ravimit, mida nimetatakse *rosiglitasoniks* ja *glimepiriidiks*. Neid kahte ravimit kasutatakse **II tüüpi suhkurtõve** raviks.

II tüüpi suhkurtõvega inimeste organismis kas ei toodeta piisavalt insuliini (hormoon, mis kontrollib veresuhkru taset) või puudub nende organismis toodetaval insuliinil piisav toime. Rosiglitason ja glimepiriid toimivad koos, aidates organismil toodetavat insuliini paremini ära kasutada. See aitab langetada veresuhkru taset normiväärtusteni.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AVAGLIM'I KASUTAMIST

Et hoida veresuhkrut kontrolli all, on tähtis järgida arstilt saadud nõuandeid toitumise ja eluviiside osas ning võtta Avaglim'i.

Ärge võtke Avaglim'i:

- **kui te olete allergiline (ülitundlik)** rosiglitasoni, glimepiriidi või Avaglim'i mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) või teiste ravimite suhtes, mida nimetatakse sulfonüüluurea derivaatideks (nt *glibenklamiid*) või sulfoonamiidideks
 - **kui teil on olnud südamelihase infarkt või raskekujuline stenokardia**, mis vajab haiglaravi
 - **kui teil esineb südamepuudulikkus** või see on esinenud kunagi varem
 - **kui te põete maksahaigust**
 - **kui teil on diagnoositud diabeetilisest ketoatsidoosi** (diabeedi tüsistus, millega kaasneb kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine)
 - **kui te põete rasket neeruhaigust**
 - **kui teil on I tüüpi suhkurtõbi** – see haigus vajab erinevat ravi.
- ➔ Kui te arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga. Ärge Avaglim'i võtke.**

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Avaglim

Avaglim'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel inimestel, sest ravimi ohutus ja efektiivsus on teadmata.

Kui teil on diagnoositud stenokardiat (rindkerevalu) või perifeersete arterite haigust (jalgade halvenenud verevarustus):

→ **Pidage nõu oma arstiga**, sest Avaglim ei pruugi olla teile sobiv ravim.

Hemolüütiline aneemia: Kui teil on pärilik haigus, mille puhul punased verelibled ei tooda piisavalt hormooni G6PD, võib Avaglim põhjustada punaste verelibledede liiga kiiret lagunemist (*hemolüütiline aneemia*).

→ Selle haiguse korral **pidage nõu oma arstiga**, sest Avaglim ei pruugi olla teile sobiv ravim.

Seisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata

Avaglim'i ja teiste diabeediravimite toimel võivad mõned olemasolevad haigusseisundid halveneda või tekkida tõsised kõrvaltoimed. Avaglim'i võtmise ajal peate te tähelepanu pöörama teatud sümptomitele, et vähendada mis tahes probleemide tekkeohtu. Vt „Seisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata” lõigus 4.

Uuesti võib tekkida ovulatsioon

Naistel, kes ei ole munasarjade haiguse (nt *polütsüstiliste munasarjade sündroomi*) tõttu viljastumisvõimelised, võib Avaglim-ravi alustamise järgselt uuesti tekkida ovulatsioon. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid, et hoiduda planeerimata rasedusest (vt „Rasedus ja imetamine” allpool lõigus 2).

Teile tehakse regulaarselt vereanalüüsid

Avaglim võib põhjustada teatud vererakkude arvu vähenemist. Avaglim-ravi ajal kontrollib arst regulaarselt teie verepilti.

Kontrollitakse teie neerutalitlust

Avaglim'i võtmise ajal kontrollitakse teie neerutalitlust juhul, kui teil on neeruhaigus või kui te olete üle 65-aastane.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid või kui te alustate uute ravimite võtmist. Siia kuuluvad ka taimsed preparaadid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Paljud ravimid (või alkohol) võivad mõjutada Avaglim'i toimet veresuhkru väärtustele. Veresuhkru tase võib tõusta liiga kõrgele või langeda liiga madalale (vt „Madal veresuhkur” lõigus 4). Järgnevalt on loetletud mõned ravimid, millel on suure tõenäosusega kirjeldatud toime:

- gemfibrosiil (kasutatakse **kolesteroolisisalduse langetamiseks**)
- rifampitsiin (kasutatakse **tuberkuloosi** ja teiste infektsioonide raviks)
- flukonasool (kasutatakse **seennakkuste** raviks).

→ Kui te arvate, et Avaglim ei toimi nii nagu peaks ning eriti kui te võtate mingeid muid ravimeid, **rääkige sellest arstile või apteekrile**. Vajalikuks võib osutada annuse kohandamine või teiste kasutatavate ravimite muutmine.

Mõned **kõrgvererõhu** ravimid (nt beeta-blokaatorid, klonidiin, guanetidiin või reserpiin) võivad vähendada madala veresuhkru hoiatavate nähtude tajumist (higistamine, kiire ebakorrapärane südamegevus).

→ Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, on eriti tähtis regulaarselt **kontrollida veresuhkru taset, isegi kui te ennast hästi tunnete**.

Avaglim võib ka tugevdada või nõrgendada **verehüüvete teket takistavate** ravimite (antikoagulandid, nt varfariin) toimet.

➔ **Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate antikoagulante.**

Rasedus ja imetamine

- **Avaglim'i ei soovitata kasutada raseduse ajal.** Kui te olete rase või võite olla rase, teavitage sellest oma arsti.
- **Ärge toitke last rinnaga** Avaglim'i võtmise ajal. Ravimi koostisained võivad erituda rinnapiima ning kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Avaglim võib põhjustada pearinglust või veresuhkru taseme langust allapoole normiväärtusi (vt „Madal veresuhkur” lõigus 4).

➔ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ennast hästi ei tunne.**

Avaglim sisaldab laktoosi

Avaglim'i tabletid sisaldavad väikeses koguses laktoosi. **Seda ravimit ei tohi võtta** patsiendid, kes ei talu laktoosi või kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

3. KUIDAS AVAGLIM'I VÕTTA

Võtke Avaglim'i tablette alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Ärge võtke soovitatust suuremat annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Tavaline algannus on üks kombineeritud tablett (4 mg rosiglitasooni ja 4 mg glimepiriidi) üks kord päevas.

Umbes 8 nädala pärast võib arst teie annust suurendada. Maksimaalne annus on üks kombineeritud tablett (8 mg rosiglitasooni ja 4 mg glimepiriidi) üks kord päevas.

Kuidas ravimit võtta

Neelake tabletid koos vähese veega.

Kõige parem on Avaglim'i võtta söögi ajal või vahetult enne sööki, tavaliselt päeva esimese põhitoidukorra ajal.

Võtke tabletid sisse iga päev umbes samal kellaajal ning järgige arstilt saadud toitumisnõuandeid.

Kui te võtate Avaglim'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette, võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga. Tekkida võib veresuhkru langus, mille tõttu vajate haiglaravi.

Kui te unustate Avaglim'i võtta

Ärge võtke lisatablette, kui annus ununeb võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge lõpetage Avaglim'i võtmist

Võtke Avaglim'i senikaua, kui arst soovitab. Kui te lõpetate Avaglim'i võtmise, kaob kontroll veresuhkru üle ning teie seisund võib halveneda. Kui te soovite ravimi võtmist lõpetada, rääkige sellest oma arstiga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Avaglim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Seisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata

Allergilised reaktsioonid: Need tekivad Avaglim'i võtvatel inimestel väga harva. Nähud on järgmised:

- ümbritsevast nahapinnast kõrgem ja sügelev lööve (*nõgestõbi*)
 - turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust
 - minestus.
- ➔ Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **võtke otsekohe ühendust arstiga. Lõpetage Avaglim'i võtmine.**

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus: Avaglim võib põhjustada vedelikupeetust, millega kaasneb tursete teke ja kehakaalu suurenemine. Vedelikupeetus võib viia olemasolevate südameprobleemide halvenemise või südamepuudulikkuse tekkeni. Seda esineb suurema tõenäosusega juhul, kui te võtate ka teisi diabeediravimeid (nt insuliini), kui teil on probleeme neerudega või kui te olete üle 65 aasta vanune. **Kontrollige regulaarselt oma kehakaalu; kui see kiiresti suureneb, rääkige sellest oma arstile.** Südamepuudulikkuse sümptomid on järgmised:

- õhupuudus, öine ärkamine õhupuuduse tõttu
 - kergesti väsimine pärast vähest kehalist koormust, näiteks kõndimist
 - kehakaalu kiire suurenemine
 - pahklude piirkonna või labajalgade turse.
- ➔ Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest (kas esmakordselt või süveneb), **rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.**

Madal veresuhkur (*hüpoglükeemia*): Teatud seisundite korral võib Avaglim'i võtmise ajal suurema tõenäosusega tekkida madal veresuhkru tase. Need on järgmised:

- teiste diabeediravimite võtmine
- neeruhaigus
- madal kehakaal või halb toitumus
- stressisituatsioonid (nt trauma, operatsioon või infektsioonid)

Madala veresuhkru varajased nähud on järgmised:

- värisemine, higistamine, nõrkus
- närvilisus, südamepekslemine
- nälg.

Kui veresuhkru tase veelgi langeb, tekivad segasus ja teadvuskadu.

- ➔ Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.** Teie ravimite annus võib vajada vähendamist.

Maksaprobleemid: Enne Avaglim'i võtmise alustamist võetakse teilt vereproov maksatalitluse kontrollimiseks. Seda võidakse korrata teatud ajavahemike järel. Maksaprobleemide nähud võivad olla järgmised:

- iiveldus ja oksendamine
- kõhuvalu
- isutus
- tume uriin.

- ➔ Kui teil tekivad need sümptomid, **rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.**

Silmaprobleemid: Suhkurtõvega inimestel võib tekkida silmapõhja turse (*maakula turse*), mis võib põhjustada ähmast nägemist. Avaglim'i ja sarnaseid ravimeid võtvatel inimestel on harva tekkinud esmased haigusjuhud või haigusnähtude süvenemine.

- ➔ Kui te olete mures nägemise pärast, **arutage seda oma arstiga.**

Luumurrud: Suhkurtõvega inimestel võivad tekkida luumurrud. Nende tekkimise võimalus on suurem inimestel, eriti naistel, kes on rosiglitasooni võtnud üle aasta. Kõige sagedamini tekivad kämbla-, õlavarreluu- ja jalaluumurrud.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st:**

- normiväärtustest madalam veresuhkru tase (*hüpoglükeemia*)
- vedelikupeetusest tingitud tursed

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10-st:**

- rindkerevalu (*stenokardia*)
- südamepuudulikkus
- luumurrud
- kehakaalu suurenemine, söögiisu suurenemine
- pearinglus
- kõhukinnisus
- punaste vereliblede arvu langus (*aneemia*), madal valgete vereliblede (*leukopeenia*) ja verehüübimises osalevate rakkude arv (*trombotsütopeenia*)
- vere kolesteroolisisalduse vähenemine, vererasvade sisalduse suurenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000-st:**

- vedeliku kogunemine kopsudes (*kopsuturse*), mis põhjustab hingeldust
- silmapõhja turse (*maakula turse*)
- punaste vereliblede või teatud tüüpi valgete vereliblede arvu langus (*granulotsütopeenia*), mis võib olla tõsine (*agranulotsütoos*), kõikide vererakkude arvu vähenemine (*pantsütopeenia*)
- maksatalitluse häired (*maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10000-st:**

- allergilised reaktsioonid, veresoonte põletik (*allergiline vaskuliit*)
- suurenenud valgustundlikkus, mis põhjustab nahalööbe teket
- maksapõletik (*hepatiit*), naha kollasus (*ikterus*)
- vedelikupeetusest tingitud kiire ja ülemäärane kehakaalu suurenemine
- kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus
- naatriumisisalduse vähenemine veres.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed

➔ Kui ükskõik milline loetletud kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, **palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

5. KUIDAS AVAGLIM'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Avaglim'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Avaglim sisaldab

Toimeained on rosiglitason ja glimepiriid. Avaglim'i tabletid on saadaval erinevates tugevustes. Iga tablett sisaldab 4 mg või 8 mg rosiglitasoni ja 4 mg glimepiriidi.

Abiained on naatriumglükollaattärklis (tüüp A), hüpromelloos (E464), mikrokristalne tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, titaandioksiid (E171), makrogool 400, must ja/või punane raudoksiid (E172).

Kuidas Avaglim välja näeb ja pakendi sisu

Avaglim 4 mg/4 mg on roosad, ümarate nurkadega kolmnurkse kujuga tabletid, mille ühel küljel on märged „gsk” ja teisel „4/4”.

Avaglim 8 mg/4 mg on punased, ümarate nurkadega kolmnurkse kujuga tabletid, mille ühel küljel on märged „gsk” ja teisel „8/4”.

Tabletid on blisterpakendites, 14, 28, 56, 84 või 112 kaetud tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused või tableti tugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

Tootja: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, E-09400 Aranda de Duero, Burgos, Hispaania.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>