

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVAGLIM 4 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra roziglitazono maleato, atitinkančio 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido.

Pagalbinių medžiagų sudėtyje yra laktozės (apytikriai 104 mg)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausvos spalvos, suapvalinta trikampio formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „gsk“, o kitoje – „4/4“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

AVAGLIM skirtas gydyti antrojo tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus, kuriems optimaliai taikant monoterapiją sulfonilkarbamido dariniais, nepavyksta pakankamai sureguliuoti gliukozės kiekio kraujyje, o metforminas netinka dėl kontraindikacijų arba netoleravimo.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą AVAGLIM kiekvienam pacientui reikia skirti individualiai. Pradedant gydyti AVAGLIM, kiekvieną pacientą reikia tinkamai kliniškai iširti ir įvertinti hipoglikemijos atsiradimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

AVAGLIM reikia gerti vieną kartą per parą prieš pat valgį arba valgio metu (paprastai pirmojo pagrindinio dienos valgio metu). Pamišus išgerti dozę, kitos dozės didinti negalima.

*Pacientams, kuriems gliukozės kiekis kraujyje nepakankamai reguliuojamas, taikant monoterapiją glimepiridu (paprastai 4 mg). Keičiant gydymą AVAGLIM, reikėtų apsvarstyti gydymo dviem vaistais galimybę. Jei klinikinė situacija tinkama, monoterapiją glimepiridu galima iš karto keisti gydymu AVAGLIM. Pradinė dozė yra 4 mg/d. roziglitazono ir 4 mg/d. glimepirido (skiriamų kaip viena AVAGLIM 4 mg/4 mg tabletė).*

*Pacientams, kuriems nepavyksta sureguliuoti gliukozės kiekio kraujyje, gydant bent puse didžiausios kito sulfonilkarbamido dozės (išskyrus chlorpropamidą, žr. 4.4 skyrių). Kartu su jau vartojama sulfonilkarbamido doze reikia skirti 4 mg roziglitazono. Jei vartojant šias vaistų dozes gliukozės kiekis kraujyje reguliuojamas stabiliai, galima pradėti gydyti AVAGLIM, skiriant pradinę 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido dozę vieną kartą per parą.*

AVAGLIM galima vartoti vietoje dviejų kartu vartojamų geriamųjų vaistų - sulfonilkarbamido darinio ir roziglitazono, jei pacientas jau vartoja bent pusę didžiausios sulfonilkarbamido darinio dozės.

Jei reikia, roziglitazono dozė gali būti padidinta po 8 savaičių vartojimo. Didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 8 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido (per parą suvartojant vieną AVAGLIM 8 mg/4 mg tabletę). Vaisto sudėtinės dalies roziglitazono dozė gali būti didinama iki 8 mg per parą tik

pacientą nuodugniai ištyrus, kad būtų įvertintas nepageidaujamų reakcijų, galinčių kilti dėl skysčių susilaikymo, pavojus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jei pasireiškia hipoglikemijos simptomai, pacientas vėl turi pradėti kartu vartoti du atskirus vaistus ir tinkamai koreguoti glimepirido dozę.

#### Senyvo amžiaus pacientams

Senyvo amžiaus pacientų inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi, todėl pradedant gydyti ir gydant AVAGLIM, dėl padidėjusio polinkio į hipoglikemiją šiuos pacientams turi atidžiai prižiūrėti gydytojas (žr. 4.4 skyrių).

#### Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml/min.):  
- pacientams, kurie buvo gydomi kitais nei glimepiridu sulfonilkarbamido dariniais, gydymą keičiant AVAGLIM, galima padidėjusi hipoglikemijos rizika (žr. 4.4. skyrių). Patariama pacientus atitinkamai stebėti.

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra labai sutrikusi (kreatinino klirensas mažiau nei 30 ml/min.), AVAGLIM vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

#### Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, AVAGLIM vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaikams ir paaugliams

Duomenų apie AVAGLIM saugumą ir efektyvumą jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams nėra, todėl šio vaistinio preparato jiems vartoti nerekomenduojama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

AVAGLIM negalima vartoti pacientams, jeigu:

- padidėjęs jautrumas roziglitazonui, glimepiridui, kitiems sulfonilkarbamido ar sulfonamidų dariniais ar bet kurioms pagalbinėms medžiagoms;
- serga širdies nepakankamumu ar yra anksčiau sirgę širdies nepakankamumu (I-IV klasė pagal NYHA);
- ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ar MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių);
- sutrikusi kepenų funkcija;
- labai sutrikusi inkstų funkcija, t.y. kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml/min. (įskaitant ir pacientus, kuriems atliekamos dializės);
- serga nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu;
- pasireiškė ketoacidozė ar įvyko diabetinė koma.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

AVAGLIM nėra skirtas vartoti deriniuose su metforminu, todėl cukrinį diabetą gydant trijų vaistų deriniu, AVAGLIM vartoti negalima.

Toliau pateikti nurodymai liečia AVAGLIM arba atskirai vartojant dvi veikliąsias jo medžiagas (roziglitazoną ir glimepiridą).

#### Hipoglikemija

AVAGLIM vartojantiems pacientams galima nuo dozės priklausomos hipoglikemijos rizika (žr. 4.8 skyrių). Rozigitazono ir chlorpropamido derinį vartojantiems pacientams patariama gydymo AVAGLIM nekeisti, nes chlorpropamido pusinės eliminacijos periodas yra ilgas, ir todėl gali padidėti hipoglikemijos rizika. Jei pacientas turi hipoglikemijos rizikos faktorių (įskaitant inkstų nepakankamumą, mažą kūno svorį, blogą mitybą, kartu vartojamus tam tikrus kitus vaistinius preparatus (žr. 4.5 skyrių) arba besikeičiantį paciento gyvenimo būdą), gali tekti vėl grįžti prie

gydymo dviem atskirais vaistais ir palaipsniui mažinti glimepirido dozę. Stresinėse situacijose (pvz., trauma, chirurginė operacija, infekcinė liga) gydymą reikėtų pakeisti insulinu.

#### Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas gali sukelti nuo dozės priklausomą skysčių susilaikymą. Reikia individualiai vertinti galimą skysčių susilaikymo įtaką svorio didėjimui, kadangi labai retai pranešama apie greitą ir didelį svorio didėjimą, kaip skysčių susilaikymo požymį. Visus pacientus, ypač tuos, kurie kartu gydomi insulinu, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčių susilaikymo nekils nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Jei širdies būklė nors kiek pablogėja, gydymą roziglitazonu reikia nutraukti.

Taip pat širdies nepakankamumas dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems jis jau yra buvęs anksčiau; be to, edema ir širdies nepakankamumas dažniau pastebėti senyvo amžiaus pacientams bei sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu. Vyresniems kaip 75 metų pacientams vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Kadangi ir NVNU ir roziglitazonas gali sukelti skysčių susilaikymą, todėl šiuos vaistus vartojant kartu gali padidėti edemos rizika.

#### Derinimas su insulinu

Klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumo atvejų nustatyta daugiau, kai roziglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu. Tiek insulinas, tiek roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, o vartojami kartu jie gali padidinti edemos ir išeminės širdies ligos pavojų. Gydamas roziglitazonu insulino galima pridėti tik išskirtiniais atvejais ir atidžiai stebint pacientą.

#### Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinio rizikos padidėjimu. Vis dėlto remiantis turimų duomenų visuma, išvados dėl miokardo išemijos rizikos negalutinės (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sergančius išemine širdies liga ir (arba) periferinių arterijų liga, yra nedaug. Dėl to, atsargumo dėlei, tokiems pacientams, ypač kuriems yra miokardo išemijos simptomų, roziglitazono skirti nerekomenduojama.

#### Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Kontroliuotų klinikinių roziglitazono tyrimų metu pacientai, sergantys ūmiu koronariniu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškinys, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### Kepenų funkcijos stebėjimas

Roziglitazonui pasirodžius rinkoje, gauta pranešimų apie retus kepenų funkcijos sutrikimo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Turima nedaug patirties apie roziglitazono poveikį pacientams, kurių kepenų fermentų aktyvumas padidėjęs (ALT >2,5 karto daugiau viršutinės normos ribos). Todėl pradėdant gydyti AVAGLIM, kepenų fermentų aktyvumą reikėtų patikrinti visiems pacientams, o vėliau jį tikrinti periodiškai, atsižvelgiant į kliniką. Pacientų, kuriems pradinio patikrinimo metu nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT >2,5 kartų viršutinės normos ribos) arba yra kitų kepenų ligos požymių, negalima pradėti gydyti AVAGLIM. Jei gydant roziglitazonu ALT aktyvumas padidėja >3 kartų viršutinės normos ribos, reikia kiek galima greičiau pakartotinai ištirti kepenų fermentų aktyvumą. Jei ALT aktyvumas išlieka padidėjęs >3 kartų viršutinės normos ribos, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimą rodančių simptomų (tai gali būti nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir/arba tamsūs šlapimas), reikia atlikti kepenų fermentų tyrimą. Apie tolesnį gydymą AVAGLIM sprendžiama kliniškai įvertinus gautus laboratorinių tyrimų duomenis. Jei atsiranda gelta, gydymą vaistu reikia nutraukti.

### Akies sutrikimai

Vaistą atidavus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią diabetinę tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidinedionus, tarp jų roziglitazoną. Daugumai šių pacientų kartu išsivystė periferinė edema. Nėra aišku, ar tinklainės dėmės edema tiesiogiai susijusi su roziglitazono vartojimu, bet gydytojai turi žinoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę, jei pacientai skundžiasi regėjimo aštrumo sutrikimu, ir pasiūsti pacientą oftalmologiškai ištirti.

### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml/min.), galima padidėjusi hipoglikemijos rizika (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyriuose). Patariama juos tinkamai stebėti.

### Moterys premenopauzės laikotarpiu, kurioms nevyksta ovuliacija

Klinikinių tyrimų metu moterys premenopauzės laikotarpiu vartojo roziglitazoną. Nors ikiklinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas hormonų pusiausvyros sutrikimas (žr. 5.3 skyrių), tačiau reikšmingo nepageidaujamo poveikio susijusio su mėnesinių sutrikimais nustatyta nebuvo. Kadangi jautrumas insulinui pagerėja, toms pacientėms, kurioms ovuliacija neįvykdavo dėl atsparumo insulinui, gali įvykti ovuliacija. Pacientes reikia įspėti apie nėštumo riziką (žr. 4.6 skyrių).

### Svorio didėjimas

Klinikinių roziglitazono tyrimų metu buvo nustatytas nuo dozės priklausomas svorio padidėjimas, kuris būdavo didesnis, kai kartu buvo vartojamas insulinas. Todėl reikia atidžiai stebėti svorį, nes tai gali būti susiję su skysčių kaupimusi, kuris gali sudaryti sąlygas širdies nepakankamumui.

### Kraujo tyrimų stebėjimas

Gydymas roziglitazonu susijęs su nuo dozės priklausomu hemoglobino kiekio sumažėjimu. Pacientams, kurių hemoglobino kiekis buvo mažas pradedant gydymą, gydymo AVAGLIM metu grėsia padidėjusi anemijos rizika.

Gydant AVAGLIM, būtina periodiškai atlikti kraujo tyrimus (ypač leukocitų ir trombocitų).

Sulfonilo šlapalo dariniais gydomiems ligoniams, sergantiems G6PD nepakankamumu, gali atsirasti hemolizinė anemija. Kadangi glimepiridas chemiškai priklauso sulfonilo šlapalo vaistams, jį reikia atsargiai vartoti ligoniams, kuriems yra G6PD nepakankamumas, be to, reikia apsvarstyti kitų, ne sulfonilo šlapalo darinių vartojimo galimybę.

### Kaulų sutrikimai

Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad pacientams, vartojantiems roziglitazono (ypač moterims), kaulų lūžiai įvyksta dažniau (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pasireiškė viršutinių galūnių lūžiai ir distalinės dalies apatinių galūnių lūžiai. Moterims padidėjęs dažnis buvo pastebėtas po pirmųjų gydymo metų ir išliko, taikant ilgalaikį gydymą. Slaugant pacientus, gydomus roziglitazonu, ypač moteris, reikia turėti omenyje kaulų lūžių riziką.

### Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Roziglitazoną reikia vartoti atsargiai kartu su CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) ar induktoriais (pvz., rifampicinu). Glimepiridą reikia atsargiai vartoti kartu su CYP2C9 inhibitoriais (pvz., fliukonazoliu) arba induktoriais (žr. 4.5 skyrių). Reikia atidžiai tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Reikėtų koreguoti AVAGLIM dozę pagal rekomenduojamą dozavimą ar diabeto gydymo pokyčius.

### Laktozės netoleravimas

AVAGLIM tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų negalima skirti pacientams, kurie serga retai pasitaikančiomis paveldėtomis galaktozės netoleravimo, Lapp laktazės trūkumo arba sutrikusios gliukozės-galaktozės absorbcijos ligomis.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikslingų AVAGLIM sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų nėra atlikta. Tačiau klinikinių tyrimų metu ir pasaulinėje klinikinėje praktikoje kartu vartojamos veikliosios medžiagos nesukėlė jokios netikėtos tarpusavio sąveikos. Toliau pateikta informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (rozigitazoną ir glimepiridą).

##### *Rozigitazonas*

*In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia rozigitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 - tik nedidelę dalį.

Klinikai reikšmingų tarpusavio sąveikos su CYP2C9 substratais arba inhibitoriais mažai tikėtinos.

Vartojant rozigitazoną kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitorius), plazmoje du kartus padidėja rozigitazono koncentracija. Kadangi gali padidėti nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų rizika, gali tekti sumažinti rozigitazono dozę. Reikia atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant rozigitazoną kartu su rifampicinu (CYP2C8 induktorius), 66 % sumažėja rozigitazono koncentracija plazmoje. Negalima paneigti, kad kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali paveikti rozigitazono ekspoziciją. Gali tekti padidinti rozigitazono dozę. Reikia atidžiai sekti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant rozigitazoną kartu su kitais geriamaisiais vaistais nuo diabeto – metforminu, glimepiridu, glibenklamidu ir akarboze - jokia klinikai reikšminga farmakokinetinė tarpusavio sąveika nepasireiškia.

Vartojant rozigitazoną kartu su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu arba noretindronu, jokios klinikai reikšmingos tarpusavio sąveikos nenustatyta.

##### *Glimepiridas*

Jei glimepirido vartojama kartu su tam tikrais kitais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti nepageidaujamas hipoglikeminio poveikio sustiprėjimas ir susilpnėjimas. Todėl kitus vaistus galima vartoti tik apie juos informavus gydytoją (arba tik gydytojui paskyrus).

Glimepiridą metabolizuoja citochromas P450 2C9 (CYP2C9). Žinoma, kad jo metabolizmui įtakos turi kartu vartojami CYP2C9 induktoriai (pvz. rifampicinas) arba inhibitoriai (pvz. flukonazolis).

Literatūroje pateikti *in vivo* atlikto tarpusavio sąveikos tyrimo rezultatai rodo, kad flukonazolis, vienas stipriausių CYP2C9 inhibitorių, apytikriai 2 kartus padidino glimepirido AUC.

Remiantis tyrimais su glimepiridu ir kitais sulfonilkarbamido dariniais, reikia paminėti tokią tarpusavio sąveiką.

Gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis gali sustiprėti ir todėl kartais gali pasireikšti hipoglikemija, jeigu kartu su glimepiridu vartojama šių vaistinių preparatų:

Fenilbutazono, azapropazono ir oksifenilbutazono	sulfinpirazono;
Insulino ir geriamųjų antidiabetinių vaistų	kai kurių ilgai veikiančių sulfonamidų;
Metformino	tetraciklinų;
Salicilatų ir p-amino-salicilo rūgšties	MAO inhibitorių;
Anabolinių steroidų ir vyriškų lytinių hormonų	chinolono grupės antibiotikų;
Chloramfenikolio	probenicido;
Kumarino grupės antikoagulantų	mikonazolo;
Fenfluramino	pentoksifilino (didelė dozė parenteriniu būdu);
Fibratų	tritokvalino;

AKF inhibitorių

flukonazolio.

Fluoksetino;

Alopurinolio;

Simpatikolitinių preparatų;

Ciklo-, tro- ir ifosfamidų.

Gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis gali susilpnėti, todėl gali padidėti gliukozės koncentracija kraujyje, jeigu kartu su glimepiridu vartojama šių vaistinių preparatų:

Estrogenų ir progestagenų;

Saluretikų ir tiazidinių diuretikų;

Skydliaukę stimuliuojančių preparatų, gliukokortikoidų;

Fenotiazino darinių, chlorpromazino;

Adrenalino ir simpatomimetikų;

Nikotino rūgšties (didelės dozės) ir nikotino rūgšties darinių;

Vidurius laisvinančiųjų vaistų (ilgai vartojant);

Fenitoino, diazoksido;

Gliukagono, barbitūratų ir rifampicino;

Acetazolamido.

H<sub>2</sub> receptorių antagonistai, beta blokatoriai, klonidinas ir rezerpinas gali ir stiprinti, ir silpninti gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį.

Dėl simpatinės nervų sistemos tonusą mažinančių vaistų, pvz., beta blokatorių, klonidino, guanetidino ir rezerpino, poveikio gali susilpnėti ar visai išnykti adrenerginės hipoglikemijos kontrareguliacijos požymiai.

Alkoholis gali nenusipėjusiai sustiprinti arba susilpninti glimepirido gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį.

Glimepiridas gali arba sustiprinti, arba susilpninti kumarino darinių sukeltą poveikį.

#### **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Jokių ikiklinikinių ar klinikinių duomenų apie AVAGLIM poveikį nėštumo ar žindymo laikotarpiu nėra.

Yra duomenų, kad rozigitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nepakanka duomenų apie veikliųjų medžiagų (rozigitazono ir glimepirido) vartojimą nėštumo laikotarpiu. Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas toksinis poveikis dauginimosi funkcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma.

Todėl nėštumo laikotarpiu AVAGLIM vartoti negalima, rekomenduojama vartoti insuliną. Jei pacientė nori pastoti arba pastoja, gydymą AVAGLIM reikia nutraukti.

Ir rozigitazono, ir glimepirido randama tiriamųjų gyvūnų piene. Nežinoma, ar žindomą kūdikį veiks vaistinis preparatas. Todėl žindymo laikotarpiu AVAGLIM vartoti negalima.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Nepaisant to, sprendžiant apie paciento gebėjimą atlikti užduotis, reikalaujančias sprendimų, motorinių ir pažintinių įgūdžių (pvz., vairavimas), reikėtų nepamiršti hipoglikemijos galimybes.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena AVAGLIM veikliąja medžiaga. Nepageidaujama reakcija, pasireiškianti skiriant fiksuotos dozės derinį, nurodoma tik tada, jei ji nepasireiškė skiriant atskirą AVAGLIM komponentą, arba pasireiškė dažniau, skiriant derinį, nei atskirą vaisto komponentą.

##### **AVAGLIM**

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų duomenys patvirtino, kad kartu vartojamų rozigitazono ir glimepirido saugumo profilis yra panašus į bendrą nepageidaujamų reakcijų profilį, vartojant dvi veikliąsias medžiagas atskirai. Riboti duomenys apie AVAGLIM vartojimą taip pat patvirtina šių šalutinių reakcijų profilį.

##### **Rozigitazonas**

###### Klinikinių tyrimų duomenys

Kiekvienos gydymo schemos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Su doze siejamų nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės atspindi didžiausią rozigitazono dozę. Sudarant dažnio grupes nebuvo atsižvelgiama į kitus veiksnius, įskaitant tyrimų trukmės svyravimus, prieš tai buvusias sąlygas ir pradinę paciento būklę. Nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės sudarytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir gali neatspindėti nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių klinikinėje praktikoje, dažnio. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ( $\geq 1/10$ ), dažni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nedažni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos, peržiūrėjus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 5000 rozigitazonu gydytų pacientų, rezultatus. Pagal organų klases nepageidaujamos reakcijos, gydant vien rozigitazonu, išvardytos mažėjančiu dažniu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal reakcijos sunkumą.

**1 lentelė, Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo, gydant roziglitazonu duomenis**

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio	
	Monoterapija roziglitazonu	Roziglitazonas su sulfonamidu, šlapalo dariniu
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		
anemija	dažnai	dažnai
leukopenija		dažnai
trombocitopenija		dažnai
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		
hipercholesterolemija <sup>1</sup>	dažnai	dažnai
hipertrigliceridemija	dažnai	dažnai
hiperlipemija	dažnai	dažnai
svorio padidėjimas	dažnai	dažnai
padidėjęs apetitas	dažnai	nedažnai
hipoglikemija		labai dažnai
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
svaigulys*		dažnai
<b>Širdies sutrikimai</b>		
širdies nepakankamumas <sup>2</sup>		dažnai
širdies išemija <sup>3*</sup>	dažnai	dažnai
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		
vidurių užkietėjimas	dažnai	dažnai
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		
kaulų lūžiai <sup>4</sup>	dažnai	dažnai
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
edema	dažnai	labai dažnai

\*Šių reiškinių dažnis, laikant, kad placebo grupė klinikinuose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

<sup>1</sup>Hipercholesterolemija pastebėta 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija ar dviem geriamaisiais vaistais). Bendro cholesterolio kiekio padidėjimas buvo sąlygotas ir MTLch, ir DTLch padidėjimo, bet bendro cholesterolio santykis su DTLch nekito, o ilgalaikio tyrimo metu pagerėjo. Šie padidėjimai dažniausiai buvo nežymūs arba vidutinio sunkumo ir paprastai dėl to nereikėjo nutraukti gydymo.

<sup>2</sup>Širdies nepakankamumo atvejų padaugėjo, kai roziglitazonas buvo pridėtas prie sulfanilurėjos preparato (gydant šiais dviem arba trimis vaistiniais preparatais). Tokių atvejų buvo daugiau, kai pacientai vartojo 8 mg roziglitazono, nei vartojant 4 mg roziglitazono (bendra paros dozė). Vartojant roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnumas buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %. Be to, placebo kontroliuoto vienerius metus trukusio klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo I-II klasės pagal NYHA staziniu širdies nepakankamumu sergantys pacientai, 6,4 % roziglitazonu gydytų pacientų, lyginant su 3,5 % placebo vartojusių pacientų, širdies nepakankamumas sustiprėjo arba galimai sustiprėjo.

<sup>3</sup>Atlikus bendrą retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant vaistų deriniais su rozigitazonu – 2 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe - 1,53 %, kai pacientai rozigitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėjo, kai rozigitazonas būdavo skiriamas jau gydomiems insulinu ir sergantiems išemine širdies liga bei vartojantiems nitratus pacientams. Atnaujinant šią retrospektyvią analizę, buvo įtraukti 10 kitų tyrimų duomenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, bet dar nebuvo gauti pirminės analizės metu, kuriais remiantis, bendras reiškinių, kurie paprastai būna susiję su širdies išemija, dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė: taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama rozigitazono, 2,21 %, palyginti su 2,08 %, vartojant aktyvią palyginamąją medžiagą ar placebo [SR 1,098 (95 % PI 0,809–1,354)]. Perspektyviojo kardiovaskulinių baigčių tyrimo (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų) svarbiausioji vertinamoji kardiovaskulinės mirties ar gydymo ligoninėje baigtis rozigitazono ir aktyvaus palyginamojo preparato grupėje buvo panaši [SR 0,99 (95 % PI 0,85–1,16)]. Didelio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo gerai prieš tyrimą atrinkti pacientai, duomenimis, jungtinės vertinamosios miokardo infarkto ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos baigties dažnis taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama rozigitazono, buvo 17,46 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų, o vartojant kitokius vaistinius preparatus nuo diabeto, 17,57 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų [santykinė rizika 0,93 (95 % pasikliautinis intervalas 0,80–1,10)]. Kiti du ilgalaikiai, perspektyvieji, atsitiktinių imčių, kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (9620 pacientų, vidutinė kiekvieno tyrimo trukmė > 3 metų), kuriuose rozigitazonas buvo palygintas su kitais registruotais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba su placebo, tokios galimos miokardo išemijos rizikos nepatvirtino. Vertinant visus turimus duomenis apie miokardo išemijos riziką, galutinių išvadų padaryti negalima.

<sup>4</sup>Ilgalaikiai tyrimai rodo kaulų lūžių dažnio padidėjimą pacientams, ypač moterims, vartojant rozigitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis rozigitazoną vartojančioms moterims buvo 9,3 % (2,7 paciento per 100 paciento metų), palyginti su 5,1 % (1,5 paciento per 100 paciento metų), vartojant metforminą, arba 3,5 % (1,3 paciento per 100 pacientų metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje rozigitazono grupėje, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe [8,3 %, palyginti su 5,3 %, santykinė rizika 1,57 (95 % PI 1,26–1,97)]. Pasirodė, kad lūžių rizika yra didesnė moterims, palyginti su kontroline grupe [11,5 %, palyginti su 6,3 %, santykinė rizika 1,82 (95 % PI 1,37–2,41)], nei vyrams, palyginti su kontroline grupe [5,3 %, palyginti su 4,3 %, santykinė rizika 1,23 (95 % PI 0,85–1,77)]. Būtina sukaupti daugiau duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar lūžių rizika vyrams po ilgalaikio stebėjimo padidėja. Daugiausiai pasitaikė viršutinių galūnių ir distalinės apatinių galūnių dalies lūžių (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų metu nustatyta, kad rozigitazoną vartojusiems pacientams ALT aktyvumo padidėjimo daugiau nei tris kartus virš viršutinės normos ribos dažnis buvo lygus padidėjimo dažniui vartojant placebo (0,2 %) ir mažesnis, nei vartojant dvi veikliąsias medžiagas atskirai (0,5 % vartojant metforminą ir sulfonilkarbamidą). Visų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenų ir tulžies sistema, dažnis visose gydymo grupėse buvo <1,5 % ir jis buvo panašus į dažnį, vartojant placebo.

#### Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant rozigitazoną jam patekus į rinką. Dažnis apibūdintas taip: reti ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ir labai reti ( $\geq 1/10000$ , įskaitant pavienius atvejus).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal duomenis, gautus atidavus roziglitazoną į rinką

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
greitas ir didelis svorio priaugimas	Labai retai
<b>Imuninės sistemos sutrikimai (žr. Odos ir poodinio audinio sutrikimai)</b>	
anafilaksinė reakcija	Labai retai
<b>Akių sutrikimai</b>	
tinklainės dėmės edema	Retai
<b>Širdies sutrikimai</b>	
stazinis širdies nepakankamumas ir plaučių edema	Retai
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
kepenų funkcijos sutrikimas, pirmiausiai pasireiškiantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu <sup>5</sup>	Retai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai (žr. Imuninės sistemos sutrikimai)</b>	
angioedema	Labai retai
odos reakcijos (pvz., niežulys, dilgėlinė, bėrimas)	Labai retai

<sup>5</sup> Pranešta apie retus padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo ir sutrikusios kepenų ląstelių funkcijos atvejus. Pranešama apie labai retus mirties atvejus.

### *Glimepiridas*

#### Klinikinių tyrimų duomenys ir duomenys, vaistui patekus į rinką

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal organų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos pagrįstos remiantis glimepirido ir kitų sulfonamidų, šlapalo darinių vartojimo patirtimi. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ( $\geq 1/10$ ), dažni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nedažni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ir labai reti ( $\geq 1/10000$ , įskaitant pavienius atvejus).

**3 lentelė. Glimepirido nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistą atidavus į rinką.**

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Dažnis</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
agranulocitozė	reti
granulocitopenija	reti
pancitopenija	reti
hemolizinė anemija	reti
trombocitopenija	reti
leukopenija	reti
eritropenija	reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai<sup>6</sup></b>	
alerginis vaskulitas	labai retai
padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>7</sup>	labai retai
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
hipoglikemija <sup>8</sup>	labai dažnai
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
vėmimas	labai retai
viduriavimas	labai retai
pykinimas	labai retai
vidurių pūtimas	labai retai
pilvo skausmas	labai retai
nemalonūs jautimai pilve	labai retai
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai<sup>9</sup></b>	
hepatitas <sup>10</sup>	Labai retai
kepenų funkcijos sutrikimai (pvz., cholestazė ir gelta)	Labai retai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai<sup>11</sup></b>	
padidėjęs odos jautrumas šviesai	Labai retai
<b>Tyrimai</b>	
sumažėjusi natrio koncentracija serume	Labai retai

<sup>6</sup>Galima kryžminė alerginė reakcija su sulfonamidais, šlapalo dariniais, sulfonamidais ar panašiais dariniais.

<sup>7</sup>Lengvos padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios gali tapti sunkiomis, pasireiškiančiomis dusuliu, sumažėjusiu kraujo spaudimu ir kartais šoku.

<sup>8</sup>Hipoglikemiją, remiantis žiniomis apie kitus sulfonamidus, šlapalo darinius, gali būti ilgalaikė. Retai hipoglikeminės reakcijos gali prasidėti staiga, būti sunkios ir ne visada jas lengva koreguoti.

<sup>9</sup>Gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas.

<sup>10</sup>Hepatitis, kuris gali progresuoti į kepenų nepakankamumą.

*Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

<sup>11</sup>Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., odos niežulys, bėrimas ir dilgėlinė.

Gali pasireikšti laikini regėjimo sutrikimai, ypatingai gydymo pradžioje, dėl gliukozės kiekio kraujyje pokyčių.

## 4.9 Perdozavimas

Duomenų apie AVAGLIM perdozavimą nėra.

Turima nedaug duomenų apie roziglitazono perdozavimą žmonėms. Klinikinių tyrimų su savanoriais metu nustatyta, kad vienkartinės geriamosios dozės iki 20 mg buvo gerai toleruojamos.

Sulfonilkarbamido darinių, įskaitant glimepiridą, perdozavimas gali sukelti sunkią, gyvybei pavojingą hipoglikemiją, kuri trunka nuo 12 iki 72 valandų, kuri po tariamo pagerėjimo gali vėl pasikartoti. Išgėrus vaisto, simptomų gali nebūti iki 24 valandų. Tokiu atveju pacientą reikia paguldyti į ligoninę.

Perdozavimo atveju rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą (priklausomai nuo paciento klinikinės būklės). Didelis kiekis roziglitazono ir glimepirido susijungia su plazmos baltymais, todėl nereikėtų tikėtis jų pašalinti hemodializės būdu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD04.

AVAGLIM yra dviejų vaistų nuo diabeto, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą, derinys, skirtas pagerinti gliukozės kiekio kraujyje reguliavimą antrojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams: roziglitazono maleatas – tiazolidindionų grupės atstovas ir glimepiridas – sulfonilkarbamido darinių grupės atstovas. Tiazolidindionai veikia pirmiausiai mažindami atsparumą insulinui, o sulfonilkarbamido dariniai pirmiausiai stimuliuoja insulino išsiskyrimą iš funkcionuojančių kasos  $\beta$  ląstelių. Tyrimo, kuriame AVAGLIM poveikis lygintas su monoterapijai vartojamo roziglitazono arba glimepirido poveikiu, metu įrodyta didesnė fiksuotų dozių vaistų derinio nauda gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimui, lyginant su monoterapija. Naujų saugumo duomenų negauta. Šios fiksuotų dozių vaistų derinio klinikinio tyrimo programos metu roziglitazono ir glimepirido poveikis buvo palygintas tik su monoterapijai vartojamo glimepirido poveikiu, bet ne su kitais monoterapijai vartojamais sulfonilkarbamido dariniais.

#### *Rozigitazonas*

Rozigitazonas yra selektyvus branduolyje esančių PPAR $\gamma$  (peroksisominių proliferatorių aktyvinamų gama receptorių) agonistas. Jis priklauso tiazolidindionų grupės antidiabetiniams vaistams. Mažindamas riebalinio audinio, skeleto raumenų ir kepenų audinio atsparumą insulinui, jis mažina gliukozės koncentraciją kraujyje.

Rozigitazono antihiperглиkeminis poveikis įrodytas daugelyje antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių. Be to, roziglitazonas išsaugo  $\beta$  ląstelių funkciją. Tai įrodo kasos salelių masės ir insulino kiekio jose padidėjimas. Rozigitazonas nestimuliuo insulino sekrecijos kasoje ir nesukėlė hipoglikemijos pelėms ir žiurkėms. Tiriant gliukozės koncentraciją nutukusių žiurkių organizme, nustatytas palyginti didelis pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato), turinčio didelę afinitetą tirpiems žmogaus PPAR $\gamma$ , aktyvumas. Šio reiškinio klinikinė svarba ne visiškai aiški.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas laipsniškai pasireiškiantis roziglitazono gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis. Beveik maksimalus gliukozės koncentracijos nevalgius plazmoje sumažėjimas pasireiškia po apytikriai 8 gydymo savaičių. Gliukozės kiekio kraujyje reguliavimo pagerėjimas susijęs su gliukozės koncentracijos plazmoje sumažėjimu nevalgius ir po valgio.

Rozigitazono vartojimas buvo susietas su svorio padidėjimu. Tyrimų metu buvo įrodyta, kad svoris padidėja daugiausiai dėl padidėjusio poodinio riebalų kiekio, o visceralinių riebalų kiekis ir riebalų kepenyse sumažėja.

Dėl savo veikimo mechanizmo rozigitazonas mažina atsparumą insulinui ir pagerina  $\beta$  ląstelių funkciją. Pagerėjęs gliukozės kiekio kraujyje reguliavimas taip pat siejasi su reikšmingu laisvųjų riebalų rūgščių kiekio sumažėjimu. Kai antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai gydomi dviem geriamaisiais preparatais: rozigitazonu ir sulfonilkarbamido dariniu ar metformionu, pasireiškia adityvus poveikis gliukozės kiekio kraujyje reguliavimui, nes šie vaistai turi skirtingus, bet vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus.

Tyrimų, trukusių ilgiausiai 3 metus, metu nustatyta, kad vieną arba du kartus per parą vartotas rozigitazonas sukėlė ilgalaikį gliukozės kiekio kraujyje reguliavimo pagerėjimą (gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir HbA1c). Nutukusiems žmonėms pasireiškė stipresnis gliukozės koncentraciją mažinantis poveikis. Galutinių rozigitazono poveikio rezultatų tyrimas dar nebaigtas, todėl su pagerėjusiu gliukozės kiekio kraujyje reguliavimu susijusi ilgalaikė nauda neįrodyta.

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris kontroliuojamasis ADOPT tyrimas (angl., *A Diabetes Outcome Progression Trial* – diabeto baigčių progresavimo tyrimas), kurio metu 4351 vaistiniais preparatais negydytas asmuo, kuriam neseniai diagnozuotas ( $\leq 3$  metų) 2 tipo diabetas, buvo gydytas 4-6 metus (vidutinė gydymo trukmė 4 metai) ir gydymas 4-8 mg rozigitazono paros doze buvo palygintas su gydymu metforminu (nuo 500 mg iki 2000 mg per parą) ar glibenklamidu (nuo 2,5 mg iki 15 mg per parą). Gydymas rozigitazonu tyrimo metu (iki 72 gydymo mėnesių) reikšmingai mažino monoterapijos neveiksmingumo riziką (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius  $> 10,0$  mmol/l) 63 %, palyginti su glibenklamidu (HR 0,37, PI 0,30-0,45), ir 32 %, palyginti su metforminu (HR 0,68, PI 0,55-0,85). Perskaičius, kaupiamasis gydymo nepakankamumo dažnis buvo 10,3 % vartojant rozigitazoną, 14,8 % vartojant metforminą ir 23,3 % vartojant glibenklamidą. Iš viso atitinkamai 43 %, 47 % ir 42 % asmenų rozigitazono, glibenklamido ir metformino grupėse nutraukė tyrimą dėl kitokių priežasčių nei monoterapijos nepakankamumas. Šių reiškinų įtaka ligos progresavimui arba mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms komplikacijoms nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko žinomus nepageidaujamus reiškinius, būdingus kiekvienam gydymo būdui, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant rozigitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padažnėjimas rozigitazoną vartojančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atliktas didelis (4447 tiriamųjų) atviras perspektyvusis kontroliuojamasis *RECORD* (angl. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* – rozigitazono įtakos diabeto ligonių širdies vertinamosioms baigtims ir gliukozės koncentracijos kraujyje reguliacijai įvertinimas) tyrimas (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų), kuriame dalyvavo 2 tipo diabeto ligoniai, kurių būklė buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu arba sulfanilurėjos dariniais, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir papildomai vartojo arba rozigitazoną, arba metforminą, arba sulfanilurėją. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių. Vidutinės vartotos dozės atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje nurodytos toliau esančioje lentelėje:

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas †	Vidutinė (SN) dozė atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje
Rozigitazonas (arba SU darinys, arba metforminas)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurėjos darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurėjos dariniu)	1995,5 (682,6) mg

\* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurėjos darinio (glibenklamido ar glikazido) dozės (t. y. maždaug pusė didžiausios dozės).

† Pacientai, kuriems buvo taikytas paskirtas gydymas kartu su tinkamu pagrindiniu gydymo būdu, ir buvo įvertinti duomenys.

Koreguotos svarbiausios vertinamosios baigties reiškiniių rozigitazono grupėje (321/2220), palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe (323/2227) (SR 0,99, PI 0,85-1,16), skirtumų nepastebėta, kai prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį, kriterijus lygus 1,20 (prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį  $p = 0,02$ ). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties SR ir PI buvo: mirtis dėl visų priežasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (SR 0,84, PI 0,59-1,18), ūminis miokardo infarktas (SR 1,14, PI 0,80-1,63) ir insultas (SR 0,72, PI 0,49-1,06). Aštuoniolika mėnesių trukusios tyrimo dalies duomenimis, papildomai paskyrus rozigitazoną, gydant dviem vaistiniais preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurėjos darinio ir metformino deriniu. Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu taikytas gydymas dvigubu deriniu, galutinės analizės po 5 metų duomenimis, koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginti su pradiniu, nustatytas 0,14 %, vartojančių papildomai rozigitazoną kartu su metforminu, palyginti su 0,17 % padidėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai sulfanilurėjos darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų  $p < 0,0001$ ). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai rozigitazoną kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme (gydymo skirtumo  $p = 0,0083$ ). Nustatytas reikšmingas širdies nepakankamumo (mirtino ir nemirtino) (SR 2,10, PI 1,35-3,27) ir kaulų lūžių (santykinė rizika 1,57, PI 1,26-1,97) padažnėjimas, taikant gydymą pagal planą, pagal kurį buvo vartojama rozigitazono, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato vartojimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš viso 564 pacientai pasitraukė iš kardiovaskulinio stebėjimo, iš jų 12,3 % rozigitazono grupės pacientų ir 13 % kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo stebėjimo dėl kardiovaskulinių reiškiniių sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priežasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

#### *Glimepiridas*

Glimepiridas yra geriamoji aktyviai gliukozės koncentraciją kraujyje mažinanti medžiaga, kuri priklauso sulfonilkarbamido grupei. Jį galima vartoti nuo insulino nepriklausomo cukrinio diabeto gydymui.

Glimepiridas veikia pirmiausiai stimuliuodamas insulino išsiskyrimą iš kasos beta ląstelių. Šio vaisto, kaip ir kitų sulfonilkarbamido darinių, poveikis pagrįstas pagerėjusiu kasos beta ląstelių atsaku į fiziologinį gliukozės dirgiklį. Be to, manoma, kad glimepiridas, kaip ir kiti sulfonilkarbamido dariniai, stipriai veikia ir kitus organus, ne tik kasą.

Sulfonilkarbamido dariniai insulino išsiskyrimą reguliuoja uždarydami nuo ATF priklausomus kalio kanalus beta ląstelių membranose. Užsidarius kalio kanalams įvyksta beta ląstelės depoliarizacija ir tada atsidaro kalcio kanalai, todėl padidėja kalcio srautas į ląstelę. Kalcio jonai skatina insulino išsiskyrimą egzocitozės būdu.

Glimepiridas labai greitai prisijungia prie beta ląstelių membranos baltymų, susijusių su ATF jautriais kalio kanalais. Šios prisijungimo vietos skiriasi nuo įprastinių sulfonilkarbamido darinių prisijungimo vietų.

Poveikis kitiems organams - pagerėja periferinių audinių jautrumas insulinui ir sumažėja insulino pasisavinimas kepenyse.

Glimepiridas labai greitai padidina aktyvių gliukozę pernešančių molekulių kiekį raumenų ir riebalų ląstelių plazminėse membranose, todėl stimuliuoja gliukozės pasisavinimą.

Glimepiridas padidina glikozil-fosfatidil-inzitol- specifinės fosfolipazės C aktyvumą, kuris galbūt susijęs su vaisto sukeliama lipogeneze ir glikogeneze atskirose riebalų ir raumenų ląstelėse.

Glimepiridas didina fruktozės-2,6- difosfato kiekį ląstelėse, kuris slopina gliukoneogenezę, todėl slopinama ir gliukozės sintezė kepenyse.

Mažiausiai veiksminga glimepirido dozė - apytikriai 0,6 mg. Glimepirido poveikis priklauso nuo dozės ir kartojasi vartojant pakartotinę dozę. Ūmaus fizinio krūvio sukelta fiziologinė reakcija, t.y., sumažėjusi insulino sekrecija, gydant glimepiridu, išlieka.

Reikšmingo poveikio skirtumo ar vaisto, vartojama prieš 30 minučių iki valgio, ar prieš pat valgį, nėra. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams tinkamą medžiagų apykaitos kontrolę 24 valandas galima palaikyti vartojant vieną vaisto dozę per parą.

Nors glimepirido hidroksilintas metabolitas sukelia nedidelį, bet reikšmingą gliukozės koncentracijos serume sumažėjimą, jo svarba bendrajam vaisto poveikiui yra maža.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### AVAGLIM

Vienkartinė geriamoji glimepirido dozė 14-os sveikų suaugusių asmenų organizmuose nesukėlė jokio klinikai reikšmingo poveikio roziglitazono farmakokinetikai, nusistovėjus jo koncentracijai. Aštuonias dienas suaugusiems sveikiems asmenims vartojant kartotinas roziglitazono dozes, jokio klinikai reikšmingo glimepirido AUC ir  $C_{max}$  rodmenų sumažėjimo nestebėta.

Tiriant biologinį ekvivalentiškumą nevalgius nustatyta, kad pavartojus vienkartinę 4 mg/4 mg derinio tabletę, roziglitazono AUC ir  $C_{max}$  rodmenys bei glimepirido AUC rodmuo buvo biologiškai ekvivalentiški rodmenims, kurie nustatom kartu vartojant 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido.

Pavalgius, roziglitazono-glimepirido 4 mg/4 mg derinio absorbcijos greitis ir apimtis buvo ekvivalentiška absorbcijai, kai kartu vartojama 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido. Vartojant 4 mg/4 mg derinį kartu su maistu, glimepirido ekspozicija būna didesnė, nei vartojant jį nevalgius. Glimepirido AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> ir  $C_{max}$  rodmenys vidutiniškai padidėjo atitinkamai 30 %, 19 % ir 55 %. Vartojant vaistą su maistu, roziglitazono  $C_{max}$  rodmuo sumažėjo apytikriai 32 %.

Vartojant roziglitazono-glimepirido 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg ir 4 mg/4 mg, glimepirido AUC ir  $C_{max}$  rodmenys padidėjo proporcingai dozei.

Toliau pateikti teiginiai apibūdina atskirų AVAGLIM komponentų farmakokinetiką.

#### Rozigitazonas

##### Absorbcija

Išgėrus 4 mg ir 8 mg dozę, absoliutus roziglitazono biologinis prieinamumas yra apytikriai 99 %. Pavartojus roziglitazono, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro apytikriai po 1 valandos. Vartojant gydomasias vaisto dozes, plazmoje susidaro apytikriai dozei proporcinga koncentracija.

Vartojant roziglitazoną valgio metu, bendra jo ekspozicija (AUC) nepakinta, tačiau  $C_{max}$  rodmuo sumažėja nedaug (apytikriai 20-28 %) ir pailgėja  $t_{max}$  (apytikriai 1,75 val.), lyginant su vartojimu nevalgius. Šie nedideli pokyčiai yra nereikšmingi klinikai ir todėl roziglitazono vartojimo nereikia derinti su maitinimusi. Padidėjęs skrandžio pH roziglitazono absorbcijai įtakos neturi.

##### Pasiskirstymas

Sveikų savanorių organizme roziglitazono pasiskirstymo tūris yra apytikriai 14 litrų. Su plazmos baltymais jungiasi daug roziglitazono (apytikriai 99 %). Vaisto koncentracija ar paciento amžius įtakos šiam procesui neturi. Su plazmos baltymais jungiasi labai daug (>99,99 %) pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato).

##### Metabolizmas

Metabolizuojama daug roziglitazono, o nepakitusio pradinio junginio neišsiskiria. Pagrindiniai metabolizmo būdai yra N-demetilimas ir hidroksilimas, o vėliau vyksta konjugacija su sieros ir gliukurono rūgštimis. Pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) įtaka bendram antidiabetiniam roziglitazono poveikiui žmogaus organizme nėra išaiškinta, todėl negalima paneigti, kad šis

metabolitas gali turėti reikšmės antidiabetiniam vaisto poveikiui. Tačiau tai nekelia jokių saugumo abejonių, kokiam tikslui ar kokiai populiacijai vaistą galima vartoti, nes šį vaistą draudžiama vartoti sergant kepenų nepakankamumu. III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pakankamas skaičius senyvų bei lengvu bei vidutinio inkstų nepakankamumu sergančių pacientų.

Tyrimų *in vitro* metu įrodyta, kad daugiausia roziglitazono metabolizuoja CYP2C8, o mažiau - CYP2C9.

*In vitro* roziglitazonas reikšmingai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ir 4A, todėl reikšmingos metabolinės tarpusavio sąveikos su medžiagomis, kurias metabolizuoja šie P450 fermentai, tikimybė yra maža. *In vitro* roziglitazonas vidutiniškai slopina CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 μM) ir silpnai slopina CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 μM) (žr. 4.5 skyrių). Roziglitazono sąveikos su varfarinu tyrimas *in vivo* parodė, kad roziglitazonas su CYP2C9 substratais *in vivo* nesąveikauja.

### Šalinimas

Bendras roziglitazono klirensas plazmoje yra apytikriai 3 l/val., o galutinis roziglitazono pusinės eliminacijos periodas yra apytikriai 3-4 val. Nėra duomenų, kad vieną arba du kartus per parą dozuojamas roziglitazonas netikėtai kauptųsi. Daugiausia roziglitazono, apytikriai du trečdaliai dozės, pašalinama su šlapimu, o su išmatomis pašalinama apie 25 % dozės. Su šlapimu ir išmatomis nė kiek neišskiriama nepakitusios veikliosios medžiagos. Radioaktyviųjų metabolitų pusinės eliminacijos periodas yra apytikriai 130 val. Tai rodo, kad metabolitai šalinami labai lėtai. Po pakartotinos dozės galima tikėtis metabolitų susikaupimo plazmoje, ypač pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato), kurio numatoma, kad susikaups 8 kartus daugiau.

### *Glimepiridas*

#### Absorbcija

Išgertas glimepiridas visas (100 %) absorbuojamas iš virškinimo trakto. Tyrimų, kai sveiki asmenys vartojo vienkartinę geriamąją dozę ir antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai vartojo kartotinas geriamąsias dozes, metu nustatyta didelė glimepirido absorbcija per 1 valandą po suvartojimo ir C<sub>max</sub> susidarė apytikriai po 2,5 val. Tarp dozės ir C<sub>max</sub> bei AUC yra linijinė priklausomybė.

#### Pasiskirstymas

Sušvirkštus sveikiems asmenims glimepirido į veną, jo pasiskirstymo tūris buvo 8,8 l (113 ml/kg), o bendras klirensas organizme 47,8 ml/min. Su baltymais susijungia daugiau nei 99,5 % glimepirido.

#### Metabolizmas

Ir sušvirkštus į veną, ir išgertas glimepiridas visas metabolizuojamas oksidacinės biologinės transformacijos būdu. Svarbiausi metabolitai yra cikloheksil-hidroksi-metilo (M1) ir karboksilo dariniai (M2). Įrodyta, kad glimepirido biologinės transformacijos į M1 metu dalyvauja CYP2C9. M1, veikiant vienam ar keliems citozolio fermentams, toliau metabolizuojamas. Susidaro M2. Modeliuose su gyvūnais nustatyta, kad M1, bet ne M2, turi apytikriai 1/3 pradinio junginio farmakologinio aktyvumo. Klinikinė M1 gliukozės koncentraciją mažinančio poveikio reikšmė nežinoma.

### Šalinimas

Glimepirido pusinės eliminacijos periodas yra apytikriai nuo 5 iki 8 valandų. Išgėrus <sup>14</sup>C-glimepirido, per 7 dienas šlapime buvo rasta apytikriai 60 % visų radioaktyviųjų junginių, nuo 80 % iki 90 % tų junginių sudarė M1 (daugiausiai) ir M2. Apytikriai 40 % visų radioaktyviųjų junginių buvo rasta šlapime ir apie 70 % tų junginių sudarė M1 ir M2 (daugiausiai). Nei šlapime, nei išmatose pradinio vaisto nerasta. Sušvirkštus glimepirido į veną, jokio reikšmingo glimepirido ar jo M1 metabolito išsiskyrimo su tulžimi nepastebėta.

### *Ypatingos pacientų grupės*

Lytis: atlikus bendros populiacijos farmakokinetikos analizę, žymių roziglitazono ir glimepirido farmakokinetikos skirtumų moterų ir vyrų organizmuose nenustatyta.

Senyvas amžius: atlikus bendros populiacijos farmakokinetikos analizę, nustatyta, kad amžius rozigitazono ir glimepirido farmakokinetikai jokios reikšmingos įtakos neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas: rozigitazonu gydant kepenų ciroze sergančius pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio laipsnio (B laipsnio pagal Child-Pugh), nesurištas  $C_{max}$  ir AUC rodmenys buvo 2 ir 3 kartus didesni nei sveikų asmenų organizmuose. Atskirų asmenų organizmuose rodmenų skirtumas buvo didesnis – nesurišto AUC dydis skyrėsi 7 kartus. Jokių atitinkamų glimepirido farmakokinetikos tyrimų su asmenimis, sergančiais funkciniu kepenų sutrikimu, neatlikta. Todėl AVAGLIM neturi vartoti pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų nepakankamumas: pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu arba paskutinės stadijos inkstų liga arba tų, kuriems atliekamos lėtinės dializės, organizmuose klinikai reikšmingų rozigitazono farmakokinetikos skirtumų nėra. Duomenų apie pacientų, kuriems atliekama inkstų dializė, glimepirido vartojimą nėra (žr. 4.3 skyrių).

Dauginių glimepirido dozių titravimo tyrimo, kai 16 antrojo tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, 3 mėnesius vartojo glimepirido dozes nuo 1 mg iki 8 mg, metu nustatyta, kad visiems pacientams, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 22 ml/min., gliukozės koncentracija buvo tinkamai koreguota vartojant per dieną tik po 1 mg dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Jokiuose tyrimuose su gyvūnais AVAGLIM vaistinių preparatų derinys netirtas. Toliau pateikti duomenys gauti tyrimų metu, kuriuose atskirai tirtas rozigitazonas arba glimepiridas.

#### *Rozigitazonas*

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu nustatytas toks nepageidaujamas poveikis, kuris gali turėti reikšmės vaisto klinikiniam vartojimui:

Padidėjęs plazmos tūris su raudonųjų kraujo ląstelių parametru mažėjimu ir širdies svorio padidėjimu. Taip pat nustatytas padidėjęs kepenų svoris, padidėjęs ALT aktyvumas plazmoje (tik šunims) ir padidėjęs riebalinio audinio kiekis. Panašų poveikį sukėlė ir kiti tiazolidindionų dariniai.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu nustatytas ryšis tarp rozigitazono vartojimo žiurkėms nėštumo viduryje ir pabaigoje bei vaisiaus mirties ir vaisiaus vystymosi sulėtėjimo. Be to, rozigitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse bei mažino šių hormonų koncentraciją plazmoje, o tai turėjo įtakos rujos/menstruacijų ciklui ir vaisingumui (žr. 4.4 skyrių).

Tiriant gyvūnų šeiminės adenominės polipozės modeliu nustatyta, kad 200 kartų didesnė nei farmakologinį poveikį sukianti rozigitazono dozė padidino gaubtinės žarnos auglių atsiradimo dažnį. Šio radinio reikšmė nežinoma. Tačiau *in vitro* rozigitazonas skatino diferenciaciją ir mutageninių pokyčių išnykimą žmogaus gaubtinės žarnos vėžinėse ląstelėse. Be to, *in vivo* ir *in vitro* atliktų genotoksinio poveikio tyrimų rinkinys rozigitazono genotoksinio poveikio neparodė, ir su dviem graužikų rūšimis atliktų visą jų gyvenimą trukusių tyrimų metu gaubtinės žarnos navikus sukeliančio poveikio nenustatyta.

#### *Glimepiridas*

Ikiklinikinių glimepirido tyrimų metu poveikis pasireiškė tik tuo atveju, kai gyvūnų organizme medikamento ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią dozę gydomo žmogaus organizme, todėl klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža, arba poveikis pasireiškė dėl farmakodinaminio medžiagos poveikio, t.y. hipoglikemijos. Ši išvada daroma remiantis įprastinių farmakologinio saugumo, toksinio kartotinių dozių, genotoksinio, kancerogeninio ir toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis.

Embriono-vaisiaus vystymosi ir vystymosi po gimimo tyrimų metu nustatyta akių apsigimimų, skeleto apsigimimų, abortų ir padidėjęs vaisiaus žuvimo atvejų dažnis.

Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai gali būti susijęs su glimepirido farmakodinaminiu poveikiu.

Glimepirido išsiskiria į žindančių žiurkių piena. Žiurkių patelėms sugirdytos didelės glimepirido dozės, žindantiems mažiems žiurkių jaunikliams sukėlė hipoglikemiją (žr. 4.6 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

**4/4**

Tabletės šerdis

Karboksimeetilkrakmolo A natrio druska

Hipromeliozė (E464)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Laktozės monohidratas

Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 400

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Netaikoma.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Nepermatoma lizdinė plokštelė (PVC/PVDC/aliuminis). Pakuotėje po 14, 28, 56, 84 arba 112 tablečių.

Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

2006 m. birželio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Marketing Authorisation Suspended





gydymo dviem atskirais vaistais ir palaipsniui mažinti glimepirido dozę. Stresinėse situacijose (pvz., trauma, chirurginė operacija, infekcinė liga) gydymą reikėtų pakeisti insulinu.

#### Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas gali sukelti nuo dozės priklausomą skysčių susilaikymą. Reikia individualiai vertinti galimą skysčių susilaikymo įtaką svorio didėjimui, kadangi labai retai pranešama apie greitą ir didelį svorio didėjimą, kaip skysčių susilaikymo požymį. Visus pacientus, ypač tuos, kurie kartu gydomi insulinu, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčių susilaikymo nekils nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Jei širdies būklė nors kiek pablogėja, gydymą roziglitazonu reikia nutraukti.

Taip pat širdies nepakankamumas dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems jis jau yra buvęs anksčiau; be to, edema ir širdies nepakankamumas dažniau pastebėti senyvo amžiaus pacientams bei sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu. Vyresniems kaip 75 metų pacientams vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Kadangi ir NVNU ir roziglitazonas gali sukelti skysčių susilaikymu, todėl šiuos vaistus vartojant kartu gali padidėti edemos rizika.

#### Derinimas su insulinu

Klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumo atvejų nustatyta daugiau, kai roziglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu. Tiek insulinas, tiek roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, o vartojami kartu jie gali padidinti edemos ir išeminės širdies ligos pavojų. Gydamas roziglitazonu insulino galima pridėti tik išskirtiniais atvejais ir atidžiai stebint pacientą.

#### Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinio rizikos padidėjimu. Vis dėlto remiantis turimų duomenų visuma, išvados dėl miokardo išemijos rizikos negalutinės (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sergančius išemine širdies liga ir (arba) periferinių arterijų liga, yra nedaug. Dėl to, atsargumo dėlei, tokiems pacientams, ypač kuriems yra miokardo išemijos simptomų, roziglitazono skirti nerekomenduojama.

#### Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Kontroliuotų klinikinių roziglitazono tyrimų metu pacientai, sergantys ūmiu koronariniu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškinys, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### Kepenų funkcijos stebėjimas

Roziglitazonui pasirodžius rinkoje, gauta pranešimų apie retus kepenų funkcijos sutrikimo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Turima nedaug patirties apie roziglitazono poveikį pacientams, kurių kepenų fermentų aktyvumas padidėjęs (ALT >2,5 karto daugiau viršutinės normos ribos). Todėl pradėdant gydyti AVAGLIM, kepenų fermentų aktyvumą reikėtų patikrinti visiems pacientams, o vėliau jį tikrinti periodiškai, atsižvelgiant į kliniką. Pacientų, kuriems pradinio patikrinimo metu nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT >2,5 kartų viršutinės normos ribos) arba yra kitų kepenų ligos požymių, negalima pradėti gydyti AVAGLIM. Jei gydant roziglitazonu ALT aktyvumas padidėja >3 kartų viršutinės normos ribos, reikia kiek galima greičiau pakartotinai ištirti kepenų fermentų aktyvumą. Jei ALT aktyvumas išlieka padidėjęs >3 kartų viršutinės normos ribos, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimą rodančių simptomų (tai gali būti nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir/arba tamsūs šlapimas), reikia atlikti kepenų fermentų tyrimą. Apie tolesnį gydymą AVAGLIM sprendžiama kliniškai įvertinus gautus laboratorinių tyrimų duomenis. Jei atsiranda gelta, gydymą vaistu reikia nutraukti.

### Akies sutrikimai

Vaistą atidavus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią diabetinę tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidinedionus, tarp jų roziglitazoną. Daugumai šių pacientų kartu išsivystė periferinė edema. Nėra aišku, ar tinklainės dėmės edema tiesiogiai susijusi su roziglitazono vartojimu, bet gydytojai turi žinoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę, jei pacientai skundžiasi regėjimo aštrumo sutrikimu, ir pasiūsti pacientą oftalmologiškai ištirti.

### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml/min.), galima padidėjusi hipoglikemijos rizika (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyriuose). Patariama juos tinkamai stebėti.

### Moterys premenopauzės laikotarpiu, kurioms nevyksta ovuliacija

Klinikinių tyrimų metu moterys premenopauzės laikotarpiu vartojo roziglitazoną. Nors ikiklinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas hormonų pusiausvyros sutrikimas (žr. 5.3 skyrių), tačiau reikšmingo nepageidaujamo poveikio susijusio su mėnesinių sutrikimais nustatyta nebuvo. Kadangi jautrumas insulinui pagerėja, toms pacientėms, kurioms ovuliacija neįvykdavo dėl atsparumo insulinui, gali įvykti ovuliacija. Pacientes reikia įspėti apie nėštumo riziką (žr. 4.6 skyrių).

### Svorio didėjimas

Klinikinių roziglitazono tyrimų metu buvo nustatytas nuo dozės priklausomas svorio didėjimas, kuris būdavo didesnis, kai kartu buvo vartojamas insulinas. Todėl reikia atidžiai stebėti svorį, nes tai gali būti susiję su skysčių kaupimusi, kuris gali sudaryti sąlygas širdies nepakankamumui.

### Kraujo tyrimų stebėjimas

Gydymas roziglitazonu susijęs su nuo dozės priklausomu hemoglobino kiekio sumažėjimu. Pacientams, kurių hemoglobino kiekis buvo mažas pradedant gydymą, gydymo AVAGLIM metu grėsia padidėjusi anemijos rizika.

Gydant AVAGLIM, būtina periodiškai atlikti kraujo tyrimus (ypač leukocitų ir trombocitų).

Sulfonilo šlapalo dariniais gydomiems ligoniams, sergantiems G6PD nepakankamumu, gali atsirasti hemolizinė anemija. Kadangi glimepiridas chemiškai priklauso sulfonilo šlapalo vaistams, jį reikia atsargiai vartoti ligoniams, kuriems yra G6PD nepakankamumas, be to, reikia apsvarstyti kitų, ne sulfonilo šlapalo darinių vartojimo galimybę.

### Kaulų sutrikimai

Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad pacientams, vartojantiems roziglitazono (ypač moterims), kaulų lūžiai įvyksta dažniau (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pasireiškė viršutinių galūnių lūžiai ir distalinės dalies apatinių galūnių lūžiai. Moterims padidėjęs dažnis buvo pastebėtas po pirmųjų gydymo metų ir išliko, taikant ilgalaikį gydymą. Slaugant pacientus, gydomus roziglitazonu, ypač moteris, reikia turėti omenyje kaulų lūžių riziką.

### Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Roziglitazoną reikia vartoti atsargiai kartu su CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) ar induktoriais (pvz., rifampicinu). Glimepiridą reikia atsargiai vartoti kartu su CYP2C9 inhibitoriais (pvz., fliukonazoliu) arba induktoriais (žr. 4.5 skyrių). Reikia atidžiai tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Reikėtų koreguoti AVAGLIM dozę pagal rekomenduojamą dozavimą ar diabeto gydymo pokyčius.

### Laktozės netoleravimas

AVAGLIM tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų negalima skirti pacientams, kurie serga retai pasitaikančiomis paveldėtomis galaktozės netoleravimo, Lapp laktazės trūkumo arba sutrikusios gliukozės-galaktozės absorbcijos ligomis.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikslingų AVAGLIM sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų nėra atlikta. Tačiau klinikinių tyrimų metu ir pasaulinėje klinikinėje praktikoje kartu vartojamos veikliosios medžiagos nesukėlė jokios netikėtos tarpusavio sąveikos. Toliau pateikta informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (rozigitazoną ir glimepiridą).

##### *Rozigitazonas*

*In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia rozigitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 - tik nedidelę dalį.

Klinikai reikšmingų tarpusavio sąveikos su CYP2C9 substratais arba inhibitoriais mažai tikėtinos.

Vartojant rozigitazoną kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitorius), plazmoje du kartus padidėja rozigitazono koncentracija. Kadangi gali padidėti nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų rizika, gali tekti sumažinti rozigitazono dozę. Reikia atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant rozigitazoną kartu su rifampicinu (CYP2C8 induktorius), 66 % sumažėja rozigitazono koncentracija plazmoje. Negalima paneigti, kad kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali paveikti rozigitazono ekspoziciją. Gali tekti padidinti rozigitazono dozę. Reikia atidžiai sekti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant rozigitazoną kartu su kitais geriamaisiais vaistais nuo diabeto – metforminu, glimepiridu, gliubenklamidu ir akarboze - jokia klinikai reikšminga farmakokinetinė tarpusavio sąveika nepasireiškia.

Vartojant rozigitazoną kartu su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu arba noretindronu, jokios klinikai reikšmingos tarpusavio sąveikos nenustatyta.

##### *Glimepiridas*

Jei glimepirido vartojama kartu su tam tikrais kitais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti nepageidaujamas hipoglikeminio poveikio sustiprėjimas ir susilpnėjimas. Todėl kitus vaistus galima vartoti tik apie juos informavus gydytoją (arba tik gydytojui paskyrus).

Glimepiridą metabolizuoja citochromas P450 2C9 (CYP2C9). Žinoma, kad jo metabolizmui įtakos turi kartu vartojami CYP2C9 induktoriai (pvz. rifampicinas) arba inhibitoriai (pvz. flukonazolis).

Literatūroje pateikti *in vivo* atlikto tarpusavio sąveikos tyrimo rezultatai rodo, kad flukonazolis, vienas stipriausių CYP2C9 inhibitorių, apytikriai 2 kartus padidino glimepirido AUC.

Remiantis tyrimais su glimepiridu ir kitais sulfonilkarbamido dariniais, reikia paminėti tokią tarpusavio sąveiką.

Gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis gali sustiprėti ir todėl kartais gali pasireikšti hipoglikemija, jeigu kartu su glimepiridu vartojama šių vaistinių preparatų:

Fenilbutazono, azapropazono ir oksifenilbutazono	sulfinpirazono;
Insulino ir geriamųjų antidiabetinių vaistų	kai kurių ilgai veikiančių sulfonamidų;
Metformino	tetraciklinų;
Salicilatų ir p-amino-salicilo rūgšties	MAO inhibitorių;
Anabolinių steroidų ir vyriškų lytinių hormonų	chinolono grupės antibiotikų;
Chloramfenikolio	probenicido;
Kumarino grupės antikoagulantų	mikonazolo;
Fenfluramino	pentoksifilino (didelė dozė parenteriniu būdu);
Fibratų	tritokvalino;

AKF inhibitorių

flukonazolio.

Fluoksetino;

Alopurinolio;

Simpatikolitinių preparatų;

Ciklo-, tro- ir ifosfamidų.

Gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis gali susilpnėti, todėl gali padidėti gliukozės koncentracija kraujyje, jeigu kartu su glimepiridu vartojama šių vaistinių preparatų:

Estrogenų ir progestagenų;

Saluretikų ir tiazidinių diuretikų;

Skydliaukę stimuliuojančių preparatų, gliukokortikoidų;

Fenotiazino darinių, chlorpromazino;

Adrenalino ir simpatomimetikų;

Nikotino rūgšties (didelės dozės) ir nikotino rūgšties darinių;

Vidurius laisvinančiųjų vaistų (ilgai vartojant);

Fenitoino, diazoksido;

Gliukagono, barbitūratų ir rifampicino;

Acetazolamido.

H<sub>2</sub> receptorių antagonistai, beta blokatoriai, klonidinas ir rezerpinas gali ir stiprinti, ir silpninti gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį.

Dėl simpatinės nervų sistemos tonusą mažinančių vaistų, pvz., beta blokatorių, klonidino, guanetidino ir rezerpino, poveikio gali susilpnėti ar visai išnykti adrenerginės hipoglikemijos kontrareguliacijos požymiai.

Alkoholis gali nenusėjamai sustiprinti arba susilpninti glimepirido gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį.

Glimepiridas gali arba sustiprinti, arba susilpninti kumarino darinių sukiamą poveikį.

#### **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Jokių ikiklinikinių ar klinikinių duomenų apie AVAGLIM poveikį nėštumo ar žindymo laikotarpiu nėra.

Yra duomenų, kad rozigitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nepakanka duomenų apie veikliųjų medžiagų (rozigitazono ir glimepirido) vartojimą nėštumo laikotarpiu. Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas toksinis poveikis dauginimosi funkcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma.

Todėl nėštumo laikotarpiu AVAGLIM vartoti negalima, rekomenduojama vartoti insuliną. Jei pacientė nori pastoti arba pastoja, gydymą AVAGLIM reikia nutraukti.

Ir rozigitazono, ir glimepirido randama tiriamųjų gyvūnų piene. Nežinoma, ar žindomą kūdikį veiks vaistinis preparatas. Todėl žindymo laikotarpiu AVAGLIM vartoti negalima.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Nepaisant to, sprendžiant apie paciento gebėjimą atlikti užduotis, reikalaujančias sprendimų, motorinių ir pažintinių įgūdžių (pvz., vairavimas), reikėtų nepamiršti hipoglikemijos galimybes.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena AVAGLIM veikliąja medžiaga. Nepageidaujama reakcija, pasireiškianti skiriant fiksuotos dozės derinį, nurodoma tik tada, jei ji nepasireiškė skiriant atskirą AVAGLIM komponentą, arba pasireiškė dažniau, skiriant derinį, nei atskirą vaisto komponentą.

##### **AVAGLIM**

Dvigubai aklų metodu atliktų tyrimų duomenys patvirtino, kad kartu vartojamų roziglitazono ir glimepirido saugumo profilis yra panašus į bendrą nepageidaujamų reakcijų profilį, vartojant dvi veikliąsias medžiagas atskirai. Riboti duomenys apie AVAGLIM vartojimą taip pat patvirtina šių šalutinių reakcijų profilį.

##### **Rozigitazonas**

###### Klinikinių tyrimų duomenys

Kiekvienos gydymo schemos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Su doze siejamų nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės atspindi didžiausią roziglitazono dozę. Sudarant dažnio grupes nebuvo atsižvelgiama į kitus veiksnius, įskaitant tyrimų trukmės svyravimus, prieš tai buvusias sąlygas ir pradinę paciento būklę. Nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės sudarytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir gali neatspindėti nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių klinikinėje praktikoje, dažnio. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ( $\geq 1/10$ ), dažni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nedažni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos, peržiūrėjus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 5000 roziglitazonu gydytų pacientų, rezultatus. Pagal organų klases nepageidaujamos reakcijos, gydant vien roziglitazonu, išvardytos mažėjančiu dažniu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal reakcijos sunkumą.

##### **1 lentelė, Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo, gydant roziglitazonu duomenis**

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio	
	Monoterapija roziglitazonu	Rozigitazonas su sulfonamidu, šlapalo dariniu
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		
anemija	dažnai	dažnai
leukopenija		dažnai
trombocitopenija		dažnai
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		
hipercholesterolemija <sup>1</sup>	dažnai	dažnai
hipertrigliceridemija	dažnai	dažnai
hiperlipemija	dažnai	dažnai
svorio padidėjimas	dažnai	dažnai
padidėjęs apetitas	dažnai	nedažnai
hipoglikemija		labai dažnai
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
svaigulys*		dažnai

<b>Širdies sutrikimai</b>		
širdies nepakankamumas <sup>2</sup>		dažnai
širdies išemija <sup>3*</sup>	dažnai	dažnai
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		
vidurių užkietėjimas	dažnai	dažnai
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		
kaulų lūžiai <sup>4</sup>	dažnai	dažnai
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
edema	dažnai	labai dažnai

\*Šių reiškinių dažnis, laikant, kad placebo grupė klinikiniuose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

<sup>1</sup>Hipercholesterolemija pastebėta 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija ar dviem geriamaisiais vaistais). Bendro cholesterolio kiekio padidėjimas buvo sąlygotas ir MTLch, ir DTLch padidėjimo, bet bendro cholesterolio santykis su DTLch nekito, o ilgalaikio tyrimo metu pagerėjo. Šie padidėjimai dažniausiai buvo neįreikšmingi arba vidutinio sunkumo ir paprastai dėl to nereikėjo nutraukti gydymo.

<sup>2</sup>Širdies nepakankamumo atvejų padaugėjo, kai roziglitazonas buvo pridėtas prie sulfanilurėjos preparato (gydant šiais dviem arba trimis vaistiniais preparatais). Tokių atvejų buvo daugiau, kai pacientai vartojo 8 mg roziglitazono, nei vartojant 4 mg roziglitazono (bendra paros dozė). Vartojant roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnumas buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %. Be to, placebo kontroliuoto vienerius metus trukusio klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo I-II klasės pagal NYHA staziniu širdies nepakankamumu sergantys pacientai, 6,4 % roziglitazonu gydytų pacientų, lyginant su 3,5 % placebo vartojusių pacientų, širdies nepakankamumas sustiprėjo arba galimai sustiprėjo.

<sup>3</sup>Atlikus bendrąją retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant vaistų deriniais su roziglitazonu – 2 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe - 1,53 %, kai pacientai roziglitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėdavo, kai roziglitazonas būdavo skiriamas jau gydomiems insulinu ir sergantiems išemine širdies liga bei vartojantiems nitratus pacientams. Atnaujinant šią retrospektyvią analizę, buvo įtraukti 10 kitų tyrimų duomenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, bet dar nebuvo gauti pirminės analizės metu, kuriais remiantis, bendras reiškinių, kurie paprastai būna susiję su širdies išemija, dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė: taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, 2,21 %, palyginti su 2,08 %, vartojant aktyvią palyginamąją medžiagą ar placebo [SR 1,098 (95 % PI 0,809-1,354)]. Perspektyviojo kardiovaskulinių baigčių tyrimo (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų) svarbiausioji vertinamoji kardiovaskulinės mirties ar gydymo ligoninėje baigtis roziglitazono ir aktyvaus palyginamojo preparato grupėje buvo panaši [SR 0,99 (95 % PI 0,85-1,16)]. Didelio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo gerai prieš tyrimą atrinkti pacientai, duomenimis, jungtinės vertinamosios miokardo infarkto ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos baigties dažnis taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, buvo 17,46 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų, o vartojant kitokius vaistinius preparatus nuo diabeto, 17,57 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų [santykinė rizika 0,93 (95 % pasikliautinis intervalas 0,80-1,10)]. Kiti du ilgalaikiai, perspektyvieji, atsitiktinių imčių, kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (9620 pacientų, vidutinė kiekvieno tyrimo trukmė > 3 metų), kuriuose roziglitazonas buvo palygintas su kitais registruotais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba su placebo, tokios galimos miokardo išemijos rizikos nepatvirtino. Vertinant visus turimus duomenis apie miokardo išemijos riziką, galutinių išvadų padaryti negalima.

<sup>4</sup> Ilgalaikiai tyrimai rodo kaulų lūžių dažnio padidėjimą pacientams, ypač moterims, vartojant rozigitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis rozigitazoną vartojančioms moterims buvo 9,3 % (2,7 paciento per 100 paciento metų), palyginti su 5,1 % (1,5 paciento per 100 paciento metų), vartojant metforminą, arba 3,5 % (1,3 paciento per 100 pacientų metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje rozigitazono grupėje, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe [8,3 %, palyginti su 5,3 %, santykinė rizika 1,57 (95 % PI 1,26-1,97)]. Pasirodė, kad lūžių rizika yra didesnė moterims, palyginti su kontroline grupe [11,5 %, palyginti su 6,3 %, santykinė rizika 1,82 (95 % PI 1,37-2,41)], nei vyrams, palyginti su kontroline grupe [5,3 %, palyginti su 4,3 %, santykinė rizika 1,23 (95 % PI 0,85-1,77)]. Būtina sukaupti daugiau duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar lūžių rizika vyrams po ilgalaikio stebėjimo padidėja. Daugiausiai pasitaikė viršutinių galūnių ir distalinės apatinių galūnių dalies lūžių (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų metu nustatyta, kad rozigitazoną vartojusiems pacientams ALT aktyvumo padidėjimo daugiau nei tris kartus virš viršutinės normos ribos dažnis buvo lygus padidėjimo dažniui vartojant placebą (0,2 %) ir mažesnis, nei vartojat dvi veikliąsias medžiagas atskirai (0,5 % vartojant metforminą ir sulfonilkarbamidą). Visų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenų ir tulžies sistema, dažnis visose gydymo grupėse buvo <1,5 % ir jis buvo panašus į dažnį, vartojant placebą.

#### Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant rozigitazoną jam patekus į rinką. Dažnis apibūdintas taip: reti ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ir labai reti ( $\geq 1/10000$ , įskaitant pavienius atvejus).

#### **2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal duomenis, gautus atidavus rozigitazoną į rinką**

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Dažnis</b>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
greitas ir didelis svorio priaugimas	Labai retai
<b>Imuninės sistemos sutrikimai (žr. Odos ir poodinio audinio sutrikimai)</b>	
anafilaksinė reakcija	Labai retai
<b>Akių sutrikimai</b>	
tinklainės dėmės edema	Retai
<b>Širdies sutrikimai</b>	
stazinis širdies nepakankamumas ir plaučių edema	Retai
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
kepenų funkcijos sutrikimas, pirmiausiai pasireiškiantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu <sup>5</sup>	Retai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai (žr. Imuninės sistemos sutrikimai)</b>	
angioedema	Labai retai
odos reakcijos (pvz., niežulys, dilgėlinė, bėrimas)	Labai retai

<sup>5</sup>Pranešta apie retus padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo ir sutrikusios kepenų ląstelių funkcijos atvejus. Pranešama apie labai retus mirties atvejus.

## Glimepiridas

Klinikinių tyrimų duomenys ir duomenys, vaistui patekus į rinką

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal organų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos pagrįstos remiantis glimepirido ir kitų sulfonamidų, šlapalo darinių vartojimo patirtimi. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni sutrikimai ( $\geq 1/10$ ), dažni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nedažni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ir labai reti ( $\geq 1/10000$ , įskaitant pavienius atvejus).

**3 lentelė. Glimepirido nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistą atidavus į rinką.**

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
agranulocitozė	reti
granulocitopenija	reti
pancitopenija	reti
hemolizinė anemija	reti
trombocitopenija	reti
leukopenija	reti
eritropenija	reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai<sup>6</sup></b>	
alerginis vaskulitas	labai retai
padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>7</sup>	labai retai
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
hipoglikemija <sup>8</sup>	labai dažnai
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
vėmimas	labai retai
viduriavimas	labai retai
pykinimas	labai retai
vidurių pūtimas	labai retai
pilvo skausmas	labai retai
nemalonūs jautimai pilve	labai retai
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai<sup>9</sup></b>	
hepatitas <sup>10</sup>	Labai retai
kepenų funkcijos sutrikimai (pvz., cholestazė ir gelta)	Labai retai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai<sup>11</sup></b>	
padidėjęs odos jautrumas šviesai	Labai retai
<b>Tyrimai</b>	
sumažėjusi natrio koncentracija serume	Labai retai

<sup>6</sup> Galima kryžminė alerginė reakcija su sulfonamidais, šlapalo dariniais, sulfonamidais ar panašiais dariniais.

<sup>7</sup> Lengvos padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios gali tapti sunkiomis, pasireiškiančiomis dusuliu, sumažėjusiu kraujo spaudimu ir kartais šoku.

<sup>8</sup> Hipoglikemiją, remiantis žiniomis apie kitus sulfonamidus, šlapalo darinius, gali būti ilgalaikė. Retai hipoglikeminės reakcijos gali prasidėti staiga, būti sunkios ir ne visada jas lengva koreguoti.

<sup>9</sup> Gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas.

<sup>10</sup> Hepatitas, kuris gali progresuoti į kepenų nepakankamumą.

*Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

<sup>11</sup> Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., odos niežulys, bėrimas ir dilgėlinė.

Gali pasireikšti laikini regėjimo sutrikimai, ypatingai gydymo pradžioje, dėl gliukozės kiekio kraujyje pokyčių.

#### **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie AVAGLIM perdozavimą nėra.

Turima nedaug duomenų apie rozigitazono perdozavimą žmonėms. Klinikinių tyrimų su savanoriais metu nustatyta, kad vienkartinės geriamosios dozės iki 20 mg buvo gerai toleruojamos.

Sulfonilkarbamido darinių, įskaitant glimepiridą, perdozavimas gali sukelti sunkią, gyvybei pavojingą hipoglikemiją, kuri trunka nuo 12 iki 72 valandų, kuri po tariamo pagerėjimo gali vėl pasikartoti. Išgėrus vaisto, simptomų gali nebūti iki 24 valandų. Tokiu atveju pacientą reikia paguldyti į ligoninę.

Perdozavimo atveju rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą (priklausomai nuo paciento klinikinės būklės). Didelis kiekis rozigitazono ir glimepirido susijungia su plazmos baltymais, todėl nereikėtų tikėtis jų pašalinti hemodializės būdu.

### **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

#### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD04.

AVAGLIM yra dviejų vaistų nuo diabeto, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą, derinys, skirtas pagerinti gliukozės kiekio kraujyje reguliavimą antrojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams: rozigitazono maleatas – tiazolidindionų grupės atstovas ir glimepiridas – sulfonilkarbamido darinių grupės atstovas. Tiazolidindionai veikia pirmiausiai mažindami atsparumą insulinui, o sulfonilkarbamido dariniai pirmiausiai stimuliuoja insulino išsiskyrimą iš funkcionuojančių kasos β ląstelių. Tyrimo, kuriame AVAGLIM poveikis lygintas su monoterapijai vartojamo rozigitazono arba glimepirido poveikiu, metu įrodyta didesnė fiksuotų dozių vaistų derinio nauda gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimui, lyginant su monoterapija. Naujų saugumo duomenų negauta. Šios fiksuotų dozių vaistų derinio klinikinio tyrimo programos metu rozigitazono ir glimepirido poveikis buvo palygintas tik su monoterapijai vartojamo glimepirido poveikiu, bet ne su kitais monoterapijai vartojamais sulfonilkarbamido dariniais.

*Rozigitazonas*

Rozigitazonas yra selektyvus branduolyje esančių PPAR $\gamma$  (peroksisominių proliferatorių aktyvinamų gama receptorių) agonistas. Jis priklauso tiazolidindionų grupės antidiabetiniams vaistams.

Mažindamas riebalinio audinio, skeleto raumenų ir kepenų audinio atsparumą insulinui, jis mažina gliukozės koncentraciją kraujyje.

Rozigitazono antihiperglikeminis poveikis įrodytas daugelyje antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių. Be to, rozigitazonas išsaugo β ląstelių funkciją. Tai įrodo kasos salelių masės ir insulino kiekio jose padidėjimas. Rozigitazonas nestimuliuo insulino sekrecijos kasoje ir nesukėlė hipoglikemijos pelėms ir žiurkėms. Tiriant gliukozės koncentraciją nutukusių žiurkių organizme, nustatytas palyginti didelis pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato), turinčio didelį afinitetą tirpiems žmogaus PPAR $\gamma$ , aktyvumas. Šio reiškinio klinikinė svarba ne visiškai aiški.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas laipsniškai pasireiškiantis rozigitazono gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis. Beveik maksimalus gliukozės koncentracijos nevalgius plazmoje sumažėjimas pasireiškia po apytikriai 8 gydymo savaičių. Gliukozės kiekio kraujyje reguliavimo pagerėjimas susijęs su gliukozės koncentracijos plazmoje sumažėjimu nevalgius ir po valgio.

Rozigitazono vartojimas buvo susietas su svorio padidėjimu. Tyrimų metu buvo įrodyta, kad svoris padidėja daugiausiai dėl padidėjusio poodinio riebalų kiekio, o visceralinių riebalų kiekis ir riebalų kepenyse sumažėja.

Dėl savo veikimo mechanizmo rozigitazonas mažina atsparumą insulinui ir pagerina  $\beta$  ląstelių funkciją. Pagerėjęs gliukozės kiekio kraujyje reguliavimas taip pat siejasi su reikšmingu laisvųjų riebalų rūgščių kiekio sumažėjimu. Kai antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai gydomi dviem geriamaisiais preparatais: rozigitazonu ir sulfonilkarbamido dariniu ar metformionu, pasireiškia adityvus poveikis gliukozės kiekio kraujyje reguliavimui, nes šie vaistai turi skirtingus, bet vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus.

Tyrimų, trukusių ilgiausiai 3 metus, metu nustatyta, kad vieną arba du kartus per parą vartotas rozigitazonas sukėlė ilgalaikį gliukozės kiekio kraujyje reguliavimo pagerėjimą (gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir HbA1c). Nutukusiems žmonėms pasireiškė stipresnis gliukozės koncentraciją mažinantis poveikis. Galutinių rozigitazono poveikio rezultatų tyrimas dar nebaigtas, todėl su pagerėjusiu gliukozės kiekio kraujyje reguliavimu susijusi ilgalaikė nauda neįrodyta.

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris kontroliuojamasis ADOPT tyrimas (angl., *A Diabetes Outcome Progression Trial* – diabeto baigčių progresavimo tyrimas), kurio metu 4351 vaistiniais preparatais negydytas asmuo, kuriam neseniai diagnozuotas ( $\leq 3$  metų) 2 tipo diabetas, buvo gydytas 4-6 metus (vidutinė gydymo trukmė 4 metai) ir gydymas 4-8 mg rozigitazono paros doze buvo palygintas su gydymu metforminu (nuo 500 mg iki 2000 mg per parą) ar glibenklamidu (nuo 2,5 mg iki 15 mg per parą). Gydymas rozigitazonu tyrimo metu (iki 72 gydymo mėnesių) reikšmingai mažino monoterapijos neveiksmingumo riziką (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius  $> 10,0$  mmol/l) 63 %, palyginti su glibenklamidu (HR 0,37, PI 0,30-0,45), ir 32 %, palyginti su metforminu (HR 0,68, PI 0,55-0,85). Perskaičiavus, kaupiamasis gydymo nepakankamumo dažnis buvo 10,3 % vartojant rozigitazoną, 14,8 % vartojant metforminą ir 23,3 % vartojant glibenklamidą. Iš viso atitinkamai 43 %, 47 % ir 42 % asmenų rozigitazono, glibenklamido ir metformino grupėse nutraukė tyrimą dėl kitokių priežasčių nei monoterapijos nepakankamumas. Šių reiškinių įtaka ligos progresavimui arba mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms komplikacijoms nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko žinomus nepageidaujamus reiškinius, būdingus kiekvienam gydymo būdui, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant rozigitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padažnėjimas rozigitazoną vartojančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atliktas didelis (4447 tiriamųjų) atviras perspektyvusis kontroliuojamasis RECORD (angl. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* – rozigitazono įtakos diabeto ligonių širdies vertinamosioms baigtims ir gliukozės koncentracijos kraujyje reguliacijai įvertinimas) tyrimas (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų), kuriame dalyvavo 2 tipo diabeto ligoniai, kurių būklė buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu arba sulfanilurėjos dariniais, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir papildomai vartojo arba rozigitazoną, arba metforminą, arba sulfanilurėją. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių. Vidutinės vartotos dozės atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje nurodytos toliau esančioje lentelėje:

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas †	Vidutinė (SN) dozė atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje
Rozigitazonas (arba SU darinys, arba metforminas)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurėjos darinys (kartu su metforminu)	

Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurėjos dariniu)	1995,5 (682,6) mg

\* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurėjos darinio (glibenklamido ar glikazido) dozės (t. y. maždaug pusė didžiausios dozės).

† Pacientai, kuriems buvo taikytas paskirtas gydymas kartu su tinkamu pagrindiniu gydymo būdu, ir buvo įvertinti duomenys.

Koreguotos svarbiausios vertinamosios baigties reiškiniių roziglitazono grupėje (321/2220), palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe (323/2227) (SR 0,99, PI 0,85-1,16), skirtumų nepastebėta, kai prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį, kriterijus lygus 1,20 (prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį  $p = 0,02$ ). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties SR ir PI buvo: mirtis dėl visų priežasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (SR 0,84, PI 0,59-1,18), ūminis miokardo infarktas (SR 1,14, PI 0,80-1,63) ir insultas (SR 0,72, PI 0,49-1,06). Aštuoniolika mėnesių trukusios tyrimo dalies duomenimis, papildomai paskyrus roziglitazoną, gydant dviem vaistiniais preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurėjos darinio ir metformino deriniu. Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu taikytas gydymas dvigubu deriniu, galutinės analizės po 5 metų duomenimis, koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginti su pradiniu, nustatytas 0,14 %, vartojančių papildomai roziglitazoną kartu su metforminu, palyginti su 0,17 % padidėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai sulfanilurėjos darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų  $p < 0,0001$ ). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme (gydymo skirtumo  $p = 0,0083$ ). Nustatytas reikšmingas širdies nepakankamumo (mirtino ir nemirtino) (SR 2,10, PI 1,35-3,27) ir kaulų lūžių (santykinė rizika 1,57, PI 1,26-1,97) padažnėjimas, taikant gydymą pagal planą, pagal kurį buvo vartojama roziglitazono, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato vartojimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš viso 564 pacientai pasitraukė iš kardiovaskulinio stebėjimo, iš jų 12,3 % roziglitazono grupės pacientų ir 13 % kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo stebėjimo dėl kardiovaskulinių reiškiniių sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priežasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

### Glimepiridas

Glimepiridas yra geriamoji aktyviai gliukozės koncentraciją kraujyje mažinanti medžiaga, kuri priklauso sulfonilkarbamido grupei. Jį galima vartoti nuo insulino nepriklausomo cukrinio diabeto gydymui.

Glimepiridas veikia pirmiausiai stimuliuodamas insulino išsiskyrimą iš kasos beta ląstelių. Šio vaisto, kaip ir kitų sulfonilkarbamido darinių, poveikis pagrįstas pagerėjusiu kasos beta ląstelių atsaku į fiziologinį gliukozės dirgiklį. Be to, manoma, kad glimepiridas, kaip ir kiti sulfonilkarbamido dariniai, stipriai veikia ir kitus organus, ne tik kasą.

Sulfonilkarbamido dariniai insulino išsiskyrimą reguliuoja uždarydami nuo ATF priklausomus kalio kanalus beta ląstelių membranose. Užsidarius kalio kanalams įvyksta beta ląstelės depoliarizacija ir tada atsidaroma kalcio kanalai, todėl padidėja kalcio srautas į ląstelę. Kalcio jonai skatina insulino išsiskyrimą egzocitozės būdu.

Glimepiridas labai greitai prisijungia prie beta ląstelių membranos baltymų, susijusių su ATF jautriais kalio kanalais. Šios prisijungimo vietos skiriasi nuo įprastinių sulfonilkarbamido darinių prisijungimo vietų.

Poveikis kitiems organams - pagerėja periferinių audinių jautrumas insulinui ir sumažėja insulino pasisavinimas kepenyse.

Glimepiridas labai greitai padidina aktyvių gliukozę pernešančių molekulių kiekį raumenų ir riebalų ląstelių plazminėse membranose, todėl stimuliuoja gliukozės pasisavinimą.

Glimepiridas padidina glikozil-fosfatidil-inzitol- specifinės fosfolipazės C aktyvumą, kuris galbūt susijęs su vaisto sukeliama lipogeneze ir glikogeneze atskirose riebalų ir raumenų ląstelėse.

Glimepiridas didina fruktozės-2,6- difosfato kiekį ląstelėse, kuris slopina gliukoneogenezę, todėl slopinama ir gliukozės sintezė kepenyse.

Mažiausiai veiksminga glimepirido dozė - apytikriai 0,6 mg. Glimepirido poveikis priklauso nuo dozės ir kartojasi vartojant pakartotiną dozę. Ūmaus fizinio krūvio sukelta fiziologinė reakcija, t.y., sumažėjusi insulino sekrecija, gydant glimepiridu, išlieka.

Reikšmingo poveikio skirtumo ar vaisto, vartojama prieš 30 minučių iki valgio, ar prieš pat valgi, nėra. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams tinkamą medžiagų apykaitos kontrolę 24 valandas galima palaikyti vartojant vieną vaisto dozę per parą.

Nors glimepirido hidroksilintas metabolitas sukelia nedidelį, bet reikšmingą gliukozės koncentracijos serume sumažėjimą, jo svarba bendrajam vaisto poveikiui yra maža.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### AVAGLIM

Vienkartinė geriamoji glimepirido dozė 14-os sveikų suaugusių asmenų organizmuose nesukėlė jokio klinikai reikšmingo poveikio roziglitazono farmakokinetikai, nusistovėjus jo koncentracijai. Aštuonias dienas suaugusiems sveikiems asmenims vartojant kartotinas roziglitazono dozes, jokio klinikai reikšmingo glimepirido AUC ir  $C_{max}$  rodmenų sumažėjimo nestebėta.

Tiriant biologinį ekvivalentiškumą nevalgius nustatyta, kad pavartojus vienkartinę 4 mg/4 mg derinio tabletę, roziglitazono AUC ir  $C_{max}$  rodmenys bei glimepirido AUC rodmuo buvo biologiškai ekvivalentiški rodmenims, kurie nustatom kartu vartojant 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido.

Pavalgius, roziglitazono-glimepirido 4 mg/4 mg derinio absorbcijos greitis ir apimtis buvo ekvivalentiška absorbcijai, kai kartu vartojama 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido. Vartojant 4 mg/4 mg derinį kartu su maistu, glimepirido ekspozicija būna didesnė, nei vartojant jį nevalgius. Glimepirido  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  rodmenys vidutiniškai padidėjo atitinkamai 30 %, 19 % ir 55 %. Vartojant vaistą su maistu, roziglitazono  $C_{max}$  rodmuo sumažėjo apytikriai 32 %.

Vartojant roziglitazono-glimepirido 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg ir 4 mg/4 mg, glimepirido AUC ir  $C_{max}$  rodmenys padidėjo proporcingai dozei.

Toliau pateikti teiginiai apibūdina atskirų AVAGLIM komponentų farmakokinetiką.

#### *Rozigitazonas*

##### Absorbcija

Išgėrus 4 mg ir 8 mg dozę, absoliutus roziglitazono biologinis prieinamumas yra apytikriai 99 %. Pavartojus roziglitazono, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro apytikriai po 1 valandos. Vartojant gydomasias vaisto dozes, plazmoje susidaro apytikriai dozei proporcinga koncentracija.

Vartojant roziglitazoną valgio metu, bendra jo ekspozicija (AUC) nepakinta, tačiau  $C_{max}$  rodmuo sumažėja nedaug (apytikriai 20-28 %) ir pailgėja  $t_{max}$  (apytikriai 1,75 val.), lyginant su vartojimu nevalgius. Šie nedideli pokyčiai yra nereikšmingi klinikai ir todėl roziglitazono vartojimo nereikia derinti su maitinimusi. Padidėjęs skrandžio pH roziglitazono absorbcijai įtakos neturi.

##### Pasiskirstymas

Sveikų savanorių organizme roziglitazono pasiskirstymo tūris yra apytikriai 14 litrų. Su plazmos baltymais jungiasi daug roziglitazono (apytikriai 99 %). Vaisto koncentracija ar paciento amžius

įtakos šiam procesui neturi. Su plazmos baltymais jungiasi labai daug (>99,99 %) pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato).

#### Metabolizmas

Metabolizuojama daug rozigitazono, o nepakitusio pradinio junginio neišsiskiria. Pagrindiniai metabolizmo būdai yra N-demetilinimas ir hidroksilinimas, o vėliau vyksta konjugacija su sieros ir gliukurono rūgštimis. Pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) įtaka bendram antidiabetiniam rozigitazono poveikiui žmogaus organizme nėra išaiškinta, todėl negalima paneigti, kad šis metabolitas gali turėti reikšmės antidiabetiniam vaisto poveikiui. Tačiau tai nekelia jokių saugumo abejonių, kokiam tikslui ar kokiai populiacijai vaistą galima vartoti, nes šį vaistą draudžiama vartoti sergant kepenų nepakankamumu. III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pakankamas skaičius senyvų bei lengvu bei vidutinio inkstų nepakankamumu sergančių pacientų.

Tyrimų *in vitro* metu įrodyta, kad daugiausia rozigitazono metabolizuoja CYP2C8, o mažiau – CYP2C9.

*In vitro* rozigitazonas reikšmingai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ir 4A, todėl reikšmingos metabolinės tarpusavio sąveikos su medžiagomis, kurias metabolizuoja šie P450 fermentai, tikimybė yra maža. *In vitro* rozigitazonas vidutiniškai slopina CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 μM) ir silpnai slopina CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 μM) (žr. 4.5 skyrių). Rozigitazono sąveikos su varfarinu tyrimas *in vivo* parodė, kad rozigitazonas su CYP2C9 substratais *in vivo* nesąveikauja.

#### Šalinimas

Bendras rozigitazono klirensas plazmoje yra apytikriai 3 l/val., o galutinis rozigitazono pusinės eliminacijos periodas yra apytikriai 3-4 val. Nėra duomenų, kad vieną arba du kartus per parą dozuojamas rozigitazonas netikėtai kauptųsi. Daugiausia rozigitazono, apytikriai du trečdaliai dozės, pašalinama su šlapimu, o su išmatomis pašalinama apie 25 % dozės. Su šlapimu ir išmatomis nėra neišskiriama nepakitusios veikliosios medžiagos. Radioaktyviųjų metabolitų pusinės eliminacijos periodas yra apytikriai 130 val. Tai rodo, kad metabolitai šalinami labai lėtai. Po pakartotinos dozės galima tikėtis metabolitų susikaupimo plazmoje, ypač pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato), kurio numatoma, kad susikaups 8 kartus daugiau.

#### Glimepiridas

##### Absorbcija

Išgertas glimepiridas visas (100 %) absorbuojamas iš virškinimo takto. Tyrimų, kai sveiki asmenys vartojo vienkartinę geriamąją dozę ir antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai vartojo kartotinas geriamąsias dozes, metu nustatyta didelė glimepirido absorbcija per 1 valandą po suvartojimo ir C<sub>max</sub> susidarė apytikriai po 2,5 val. Tarp dozės ir C<sub>max</sub> bei AUC yra linijinė priklausomybė.

##### Pasiskirstymas

Sušvirkštus sveikiems asmenims glimepirido į veną, jo pasiskirstymo tūris buvo 8,8 l (113 ml/kg), o bendras klirensas organizme 47,8 ml/min. Su baltymais susijungia daugiau nei 99,5 % glimepirido.

##### Metabolizmas

Ir sušvirkštus į veną, ir išgertas glimepiridas visas metabolizuojamas oksidacinės biologinės transformacijos būdu. Svarbiausi metabolitai yra cikloheksil-hidroksi-metilo (M1) ir karboksilo dariniai (M2). Įrodyta, kad glimepirido biologinės transformacijos į M1 metu dalyvauja CYP2C9. M1, veikiant vienam ar keliems citozolio fermentams, toliau metabolizuojamas. Susidaro M2. Modeliuose su gyvūnais nustatyta, kad M1, bet ne M2, turi apytikriai 1/3 pradinio junginio farmakologinio aktyvumo. Klinikinė M1 gliukozės koncentraciją mažinančio poveikio reikšmė nežinoma.

##### Šalinimas

Glimepirido pusinės eliminacijos periodas yra apytikriai nuo 5 iki 8 valandų. Išgėrus <sup>14</sup>C-glimepirido, per 7 dienas šlapime buvo rasta apytikriai 60 % visų radioaktyviųjų junginių, nuo 80 % iki 90 % tų junginių sudarė M1 (daugiausiai) ir M2. Apytikriai 40 % visų radioaktyviųjų junginių buvo rasta šlapime ir apie 70 % tų junginių sudarė M1 ir M2 (daugiausiai). Nei šlapime, nei išmatose pradinio

vaisto nerasta. Sušvirkštus glimepirido į veną, jokio reikšmingo glimepirido ar jo M1 metabolito išsiskyrimo su tulžimi nepastebėta.

#### *Ypatingos pacientų grupės*

**Lytis:** atlikus bendros populiacijos farmakokinetikos analizę, žymių roziglitazono ir glimepirido farmakokinetikos skirtumų moterų ir vyrų organizmuose nenustatyta.

**Senyvas amžius:** atlikus bendros populiacijos farmakokinetikos analizę, nustatyta, kad amžius roziglitazono ir glimepirido farmakokinetikai jokios reikšmingos įtakos neturi.

**Kepenų funkcijos sutrikimas:** roziglitazonu gydant kepenų ciroze sergančius pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio laipsnio (B laipsnio pagal Child-Pugh), nesurištas  $C_{max}$  ir AUC rodmenys buvo 2 ir 3 kartus didesni nei sveikų asmenų organizmuose. Atskirų asmenų organizmuose rodmenų skirtumas buvo didesnis – nesurišto AUC dydis skyrėsi 7 kartus. Jokių atitinkamų glimepirido farmakokinetikos tyrimų su asmenimis, sergančiais funkciniu kepenų sutrikimu, neatlikta. Todėl AVAGLIM neturi vartoti pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.3 skyrių).

**Inkstų nepakankamumas:** pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu arba paskutinės stadijos inkstų liga arba tų, kuriems atliekamos lėtinės dializės, organizmuose klinikai reikšmingų roziglitazono farmakokinetikos skirtumų nėra. Duomenų apie pacientų, kuriems atliekama inkstų dializė, glimepirido vartojimą nėra (žr. 4.3 skyrių).

Dauginių glimepirido dozių titravimo tyrimo, kai 16 antrojo tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, 3 mėnesius vartojo glimepirido dozes nuo 1 mg iki 8 mg, metu nustatyta, kad visiems pacientams, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 22 ml/min., gliukozės koncentracija buvo tinkamai koreguota vartojant per dieną tik po 1 mg dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Jokiuose tyrimuose su gyvūnais AVAGLIM vaistinių preparatų derinys netirtas. Toliau pateikti duomenys gauti tyrimų metu, kuriuose atskirai tirtas roziglitazonas arba glimepiridas.

#### *Rozigitazonas*

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu nustatytas toks nepageidaujamas poveikis, kuris gali turėti reikšmės vaisto klinikiniam vartojimui:

Padidėjęs plazmos tūris su raudonųjų kraujo ląstelių parametru mažėjimu ir širdies svorio padidėjimu. Taip pat nustatytas padidėjęs kepenų svoris, padidėjęs ALT aktyvumas plazmoje (tik šunims) ir padidėjęs riebalinio audinio kiekis. Panašų poveikį sukėlė ir kiti tiazolidindionų dariniai.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu nustatytas ryšis tarp roziglitazono vartojimo žiurkėms nėštumo viduryje ir pabaigoje bei vaisiaus mirties ir vaisiaus vystymosi sulėtėjimo. Be to, roziglitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse bei mažino šių hormonų koncentraciją plazmoje, o tai turėjo įtakos rujos/menstruacijų ciklui ir vaisingumui (žr. 4.4 skyrių).

Tiriant gyvūnų šeiminės adenominės polipozės modeliu nustatyta, kad 200 kartų didesnė nei farmakologinį poveikį sukianti roziglitazono dozė padidino gaubtinės žarnos auglių atsiradimo dažnį. Šio radioaktyvumo reikšmė nežinoma. Tačiau *in vitro* roziglitazonas skatino diferenciaciją ir mutageninių pokyčių išnykimą žmogaus gaubtinės žarnos vėžinėse ląstelėse. Be to, *in vivo* ir *in vitro* atliktų genotoksinių poveikio tyrimų rinkinys roziglitazono genotoksinių poveikio neparodė, ir su dviem graužikų rūšimis atliktų visą jų gyvenimą trukusių tyrimų metu gaubtinės žarnos navikus sukeliančio poveikio nenustatyta.

#### *Glimepiridas*

Ikiklinikinių glimepirido tyrimų metu poveikis pasireiškė tik tuo atveju, kai gyvūnų organizme medikamento ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią dozę gydomo žmogaus organizme, todėl klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža, arba poveikis pasireiškė dėl farmakodinaminio medžiagos poveikio, t.y. hipoglikemijos. Ši išvada daroma remiantis įprastinių farmakologinio saugumo, toksinio

kartotinių dozių, genotoksinio, kancerogeninio ir toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis.

Embriono-vaisiaus vystymosi ir vystymosi po gimimo tyrimų metu nustatyta akių apsigimimų, skeleto apsigimimų, abortų ir padidėjęs vaisiaus žuvimo atvejų dažnis.

Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai gali būti susijęs su glimepirido farmakodinaminiu poveikiu. Glimepirido išsiskiria į žindančių žiurkių pieną. Žiurkių patelėms sugirdytos didelės glimepirido dozės, žindantiems mažiems žiurkių jaunikliams sukėlė hipoglikemiją (žr. 4.6 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

**8/4**

Tabletės šerdis

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Hipromeliozė (E464) (E460)

Laktozės monohidratas

Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 400

Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Netaikoma.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Nepermatoma lizdinė plokštelė (PVC/PVDC/aliuminis). Pakuotėje po 14, 28, 56, 84 arba 112 tablečių.

Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/06/349/005-008  
EU/1/06/349/010

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

2006 m. birželio 27 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Marketing Authorisation Suspended

**II PRIEDAS**

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AD),  
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

**A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

**B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

• **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

• **SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR EFEKTYVIAM VAISTO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

• **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) privalo užtikrinti, kad prieš pateikiant preparatą į rinką ir jo buvimo rinkoje metu būtų įdiegta ir veiktų pateiktoje 1.8.1. modulio 7.2 versijos paraiškoje rinkodaros teisei suteikti aprašyta farmakologinio budrumo sistema.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja atlikti farmakologinio budrumo plane aprašytus tyrimus ir papildomus farmakologinio budrumo veiksmus, kaip sutarta pagal paraiškos rinkodaros teisei suteikti 1.8.2. modulio 4 versijoje pateiktą Rizikos valdymo planą (RVP) ir vėlesnius atnaujintus RVP, suderintus su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (ŽSVK).

Pagal ŽSVK rekomendacijas dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų atnaujintas RVP turi būti pateiktas kartu su sekančiu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- gavus naujų duomenų, kurie gali veikti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą ar rizikos mažinimo veiksmus;
- per 60 dienų po to, kai bus gauta naujų gairėms (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) svarbių duomenų;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai (EMA).

Marketing Authorisation Suspended

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

**A. ŽENKLINIMAS**

Marketing Authorisation Suspended

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVAGLIM 4 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės  
roziglitazonas/glimepiridas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra roziglitazono maleato, atitinkančio 4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Detalesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

14 tablečių  
28 tabletės  
56 tabletės  
84 tabletės  
112 tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Vartoti kaip nurodė gydytojas.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AVAGLIM 4 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės  
rozigitazonas/glimepiridas

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

SmithKline Beecham Ltd

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVAGLIM 8 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės  
rozigitazonas/glimepiridas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra rozigitazono maleato, atitinkančio 8 mg rozigitazono ir 4 mg glimepirido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Detalesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

14 tablečių  
28 tabletės  
56 tabletės  
84 tabletės  
112 tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Vartoti kaip nurodė gydytojas.  
Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AVAGLIM 8 mg/4 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AVAGLIM 8 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės  
rozigitazonas/glimepiridas

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

SmithKline Beecham Ltd

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**B. PAKUOTĖS LAPELIS**

Marketing Authorisation Suspended

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**AVAGLIM 4 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės**  
**AVAGLIM 8 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės**  
roziglitazonas/glimepiridas

**Atidžiai perkaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- **Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

### Lapelio turinys

1. **Kas yra Avaglim ir kam jis vartojamas**
2. **Kas žinotina prieš vartojant Avaglim**
3. **Kaip vartoti Avaglim**
4. **Galimas šalutinis poveikis**
5. **Kaip laikyti Avaglim**
6. **Kita informacija**

### 1. KAS YRA AVAGLIM IR KAM JIS VARTOJAMAS

**Avaglim tabletėse yra dviejų skirtingų vaistų (roziglitazono ir glimepirido) derinys.** Šiais vaistais gydomas **2 tipo diabetas.**

Žmonių, kurie serga 2 tipo diabetu, organizme arba būna sumažėjusi insulino (hormono, kuris reguliuoja gliukozės koncentraciją kraujyje) gamyba, arba jų organizmas nenormaliai reaguoja į insuliną, kurį pats gamina. Rozigitazonas ir glimepiridas veikia kartu taip, kad organizmas geriau pasisavina insuliną, kurį pats gamina, ir padeda normalizuoti gliukozės koncentraciją kraujyje.

### 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AVAGLIM

Kad pagarėtų diabeto kontrolę, svarbu, kad vartodami Avaglim, laikytumėtės dietos ir gyvenimo būdo, kuriuos rekomendavo gydytojas.

#### **Avaglim vartoti negalima**

- **jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) rozigitazonui, glimepiridui arba bet kuriai pagalbinei Avaglim medžiagai (išvardytos 6 skyriuje),** arba bet kuriems kitiems sulfonilkarbamido dariniams (pvz., *glibenklamidui*) arba sulfonamidams;
  - **jeigu patyrėte širdies priepuolį arba sunkią krūtinės anginą,** kuriuos teko gydyti ligoninėje;
  - **jeigu anksčiau sirgote arba sergate širdies nepakankamumu;**
  - **jeigu sergate kepenų liga;**
  - **jeigu pasireiškė diabetinė ketoacidozė** (diabeto komplikacija, kuriai būdingas staigus svorio mažėjimas, pykinimas ar vėmimas);
  - **jeigu sergate sunkia inkstų liga;**
  - **jeigu sergate 1 tipo diabetu,** kuris gydomas kitaip.
- Jeigu manote, kad yra tokių būklių, kreipkitės į gydytoją. **Avaglim vartoti negalima.**

#### **Specialių atsargumo priemonių vartojant Avaglim reikia**

**Avaglim nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų žmonėms,** nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra.

**Jeigu Jums diagnozuota krūtinės angina** (krūtinės skausmas) arba periferinių arterijų liga (kraujotakos susilpnėjimas kojose)

→ **kreipkitės į gydytoją**, nes Avaglim gali Jums netikti.

**Hemolizinė anemija.** Jeigu yra paveldėta būklė, kuriai esant raudonosios kraujo ląstelės gamina nepakankamai fermento G6FD, Avaglim gali lemti per greitą raudonųjų kraujo ląstelių suirimą (*hemolizinė anemija*).

→ Jeigu yra ši būklė, **pasakykite gydytojui**, nes Avaglim gali Jums netikti.

### **Būklės, kurias reikia stebėti**

Avaglim ir kiti vaistai nuo diabeto gali pasunkinti kai kurias esamas būkles arba sukelti sunkų šalutinį poveikį. Turite stebėti, ar vartojant Avaglim, nepasireiškia tam tikrų simptomų, kad būtų kuo mažesnė bet kurių komplikacijų rizika. Žr. 4 skyriuje skyrelį „*Būklės, kurias reikia stebėti*“.

### **Gali atsinaujinti ovuliacija**

Moterims, kurių vaisingumas sutrikęs dėl būklės, kuri veikia kiaušides (pvz., *policistinių kiaušidžių sindromo*), vartojant Avaglim, gali vėl atsinaujinti ovuliacija. Jeigu taip atsitiko, turite naudoti tinkamą kontracepcijos metodą, kad apsisaugotumėte nuo nepageidaujamo nėštumo (žr. toliau 2 skyriuje skyrelį „*Nėštumas ir žindymo laikotarpis*“).

### **Bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai**

Dėl Avaglim vartojimo gali sumažėti kai kurių kraujo ląstelių kiekis. Jeigu vartojate Avaglim, gydytojas turės reguliariai tirti Jūsų kraują.

### **Bus tikrinama Jūsų inkstų funkcija**

Jeigu sergate inkstų liga arba esate vyresnis kaip 65 metų, vartojant Avaglim, bus tikrinama Jūsų inkstų funkcija.

### **Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba ketinate pradėti vartoti kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir vaistažolių preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Daugelis vaistų (arba alkoholis) gali keisti gliukozės koncentraciją reguliuojantį Avaglim poveikį. Gliukozės koncentracija gali pernelyg padidėti arba sumažėti (žr. 4 skyriuje skyrelį „*Maža gliukozės koncentracija kraujyje*“). Tokio poveikio tikimybė didesnė, jeigu vartojate šių vaistų:

- gemfibrozilą (**mažina cholesterolio** koncentraciją);
  - rifampiciną (gydoma **tuberkuliozė** ir kitos infekcijos);
  - flukonazolą (gydomos **grybelių sukeltos** infekcijos).
- Jeigu manote, kad Avaglim veikia netinkamai, ypač, jeigu kartu vartojate bet kurių kitų vaistų, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Gali prireikti keisti dozę arba skirti vartoti kitą vaistą.

Kai kurie vaistai, kuriais gydomas **kraujospūdžio padidėjimas** (pavyzdžiui, beta adrenoreceptorių blokatoriai, klonidinas, guanetidinas ar rezerpinas), gali silpninti gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimo perspėjamuosius simptomus (prakaitavimą, dažną nereguliarų širdies plakimą).

→ Reguliariai **tikrinkite gliukozės koncentraciją kraujyje**, ypač tais atvejais, jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, **net tada, kai gerai jaučiatės**.

Be to, Avaglim gali stiprinti arba silpninti vaistų, kurie mažina kraujo krešulių formavimąsi (antikoagulantų, pavyzdžiui, varfariną), veikimą.

→ Jeigu vartojate antikoagulantų, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- **Avaglim nėštumo metu vartoti nerekomenduojama.** Jeigu esate arba galvojate, kad galite būti nėščia, pasakykite gydytojui.

- Vartojant Avaglim, **žindyti negalima**. Veikliosios medžiagos gali prasiskverbti į motinos pieną ir pakenkti kūdikiui.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Avaglim gali sukelti galvos svaigimą arba daugiau nei įprastai sumažinti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4 skyriuje skyrelį „Maža gliukozės koncentracija kraujyje“).

→ Jeigu nesijaučiate gerai, **vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima**.

#### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Avaglim medžiagas**

Avaglim tablečių sudėtyje yra mažas laktozės kiekis. Šio **vaisto negalima vartoti** pacientams, kurie netoleruoja laktozės arba kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **3. KAIP VARTOTI AVAGLIM**

Avaglim visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Vartoti didesnės nei rekomenduojama dozės negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Kiek tablečių gerti**

**Įprasta pradinė dozė** yra viena sudėtinė tabletė (4 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido) vieną kartą per parą.

Po maždaug 8 savaičių gydytojui gali tekti dozę pakeisti. Didžiausia dozė yra viena sudėtinė 8 mg roziglitazono ir 4 mg glimepirido tabletė vieną kartą per parą.

#### **Kai vartoti tabletes**

**Tabletes nurykite užgerdami vandeniu.**

**Avaglim geriausia vartoti valgant** arba prieš pat valgi, paprastai per pirmąjį pagrindinį dienos valgymą.

Gerkite tabletes kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku ir toliau laikykitės dietos, kurią rekomendavo gydytojas.

#### **Pavartojus per didelę Avaglim dozę**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gali kilti pavojus, kad per daug sumažės gliukozės koncentracija kraujyje ir Jus teks gydyti ligoninėje.

#### **Pamiršus pavartoti Avaglim**

Negalima vartoti papildomos tabletės, norint kompensuoti praleistą dozę. Paprasčiausiai išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

#### **Nenutraukite Avaglim vartojimo**

Vartokite Avaglim tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nustojus vartoti Avaglim, gliukozės koncentracija nustojama reguliuoti, taigi galite sunegaluoti. Jeigu norite baigti gydymą, pasakykite gydytojui.

### **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Avaglim, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Būklės, kurias reikia stebėti**

**Alerginės reakcijos.** Jos labai retos, vartojant Avaglim. Požymiai:

- iškilus niežtintysis odos išbėrimas (*dilgėlinė*);

- patinimas, kuris kartais apima veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
  - ūminis kraujotakos nepakankamumas.
- Jeigu atsiranda tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nutraukite Avaglim vartojimą.**

**Skysčių kaupimasis ir širdies nepakankamumas.** Avaglim gali sulaikyti organizme vandenį (*skysčių kaupimasis*), dėl to pasireiškia patinimas ir svorio padidėjimas. Pernelyg didelis vandens kiekis organizme gali sunkinti kai kuriuos esamus širdies sutrikimus ar sukelti širdies nepakankamumą. Tokio poveikio tikimybė yra didesnė, jeigu vartojate kitų vaistų nuo diabeto (pavyzdžiui, insuliną), sergate inkstų liga arba esate vyresnis kaip 65 metų. **Reguliariai tikrinkite svorį. Jeigu jis staigiai didėja, pasakykite gydytojui.** Širdies nepakankamumo simptomai yra šie:

- dusulys, atsibudimas naktį dėl kvėpavimo pasunkėjimo;
  - greitas nuovargis nuo lengvo fizinio krūvio, pavyzdžiui, ėjimo;
  - staigus svorio didėjimas;
  - kulksnių ar pėdų patinimas.
- Jeigu atsiranda tokių simptomų (pirmą kartą arba tokie simptomai pasunkėja), **kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.**

**Maža gliukozės koncentracija kraujyje (*hipoglikemija*).** Kai kurios būklės gali skatinti pernelyg didelį gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimą, vartojant Avaglim. Tai yra:

- kitų vaistų nuo diabeto vartojimas;
- inkstų liga;
- mažas kūno svoris ar prasta mityba;
- stresas (pvz., trauma, chirurginė operacija, infekcija).

Ankstyvi mažos gliukozės koncentracijos kraujyje simptomai yra:

- drebulys, prakaitavimas, alpimas;
- nervingumas, dažno širdies plakimo jutimas;
- alkis.

Būklė gali sunkėti ir pasireikšti sumišimas arba galima prarasti sąmonę.

- Jeigu atsiranda tokių simptomų, **kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.** Gali prireikti sumažinti vaisto dozę.

**Kepenų funkcijos sutrikimai.** Prieš vartojant Avaglim, bus paimtas Jūsų kraujo mėginys ir atlikti kepenų funkcijos tyrimai. Tokie tyrimai kartais gali būti kartojami. Kepenų funkcijos sutrikimo požymiai gali būti šie:

- pykinimas ir vėmimas;
- skrandžio (*pilvo*) skausmas;
- apetito nebuvimas;
- tamsi šlapimo spalva.

- Jeigu atsiranda tokių simptomų, **kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.**

**Akių sutrikimai.** Žmonėms, kurie serga diabetu gali pasireikšti tinklainės, kuri yra akies dugne, patinimas, dėl kurio gali tapti miglotas matymas (*dėmės edema*). Pirmą kartą pasireiškusi ar pasunkėjusi dėmės edema retais atvejais diagnozuota žmonėms, vartojantiems Avaglim ar panašių vaistų.

- Jeigu abejojate dėl regėjimo, **kreipkitės į gydytoją.**

**Kaulų lūžiai.** Diabetu sergantys žmonės gali patirti kaulų lūžių. Lūžių tikimybė didesnė ilgiau nei vienerius metus roziglitazoną vartojantiems žmonėms, ypač moterims. Dažniausiai lūžta pėdų, plaštakų ir rankų kaulai.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis**

Pasireiškia **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių:

- pernelyg didelis gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimas (*hipoglikemija*);
- patinimas (*edema*) dėl skysčių susilaikymo.

### **Dažnas šalutinis poveikis**

Pasireiškia **rečiau kaip 1 iš 10** žmonių:

- krūtinės skausmas (*krūtinės angina*);
- širdies nepakankamumas;
- kaulų lūžiai;
- svorio padidėjimas, apetito padidėjimas;
- galvos svaigimas;
- vidurių užkietėjimas;
- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*anemija*), mažas baltųjų kraujo ląstelių (*leukopenija*) ir kraujo ląstelių, nuo kurių priklauso kraujo krešėjimas, kiekis (*trombocitopenija*);
- nedidelis cholesterolio ir lipidų padaugėjimas kraujyje.

### **Retas šalutinis poveikis**

Pasireiškia **rečiau kaip 1 iš 1000** žmonių:

- skysčių susikaupimas plaučiuose (*plaučių edema*), dėl kurio pasireiškia dusulys;
- akies dugne esančios tinklainės patinimas (*dėmės edema*);
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio arba tam tikros klasės baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*granulocitopenija*), kuris gali būti sunkus (*agranulocitozė*), visų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*pancitopenija*);
- kepenų funkcijos sutrikimas (*kepenų fermentų padaugėjimas*).

### **Labai retas šalutinis poveikis**

Pasireiškia **rečiau kaip 1 iš 10 000** žmonių:

- alerginės reakcijos, kraujagyslių uždegimas (*alerginis vaskulitas*);
- jautrumo saulės šviesai padidėjimas, pasireiškiantis odos išbėrimu;
- kepenų uždegimas (*hepatitas*), odos pageltimas (*gelta*);
- staigus ir pernelyg didelis svorio padidėjimas dėl skysčių susilaikymo;
- pilvo skausmas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, šleikštulys (*pykinimas*), vėmimas ar viduriavimas;
- natrio koncentracijos kraujyje padidėjimas.

### **Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis**

→ Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

## **5. KAIP LAIKYTI AVAGLIM**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Avaglim vartoti negalima.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. KITA INFORMACIJA**

### **Avaglim sudėtis**

Veikliosios medžiagos yra rozigitazonas ir glimepiridas. Tiekiamos skirtingų stiprumų Avaglim tabletės. Vienoje tabletėje yra 4 mg arba 8 mg rozigitazono ir 4 mg glimepirido.

Pagalbinės medžiagos yra karboksimetilkrakmolo A natrio druska, hipromeliozė (E 464), mikrokristalinė celiuliozė (E 460), laktozės monohidratas, magnio stearatas, titano dioksidas (E 171), makrogolis 400, juodasis ar raudonasis geležies oksidas (E 172).

**Avaglim išvaizda ir kiekis pakuotėje**

**Avaglim 4 mg/4 mg** tabletės yra rausvos spalvos, suapvalintos trikampio formos. Vienoje tabletės pusėje yra užrašas „gsk“, o kitoje – „4/4“.

**Avaglim 8 mg/4 mg** tabletės raudonos spalvos, trikampio formos. Vienoje tabletės pusėje yra užrašas „gsk“, o kitoje – „8/4“.

Tiekiamos 14, 28, 56, 84 ar 112 plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės ir ne visų stiprumų tabletės.

**Rinkodaros teisės turėtojas**

SmithKline Beecham Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Jungtinė Karalystė

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>