

Blóðþurrð í hjarta

Afturvirk greining á samanlögðum niðurstöðum 42 klínískra rannsókna sem stóðu yfir í stuttan tíma, benti til að meðferð með rósiglítazóni gæti tengst aukinni hættu á blóðþurrð í hjarta. Í heildina er hins vegar ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir út frá fyrirliggjandi niðurstöðum, varðandi hættu á blóðþurrð í hjarta (sjá kafla 4.8). Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum liggja fyrir varðandi sjúklinga með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta og/eða sjúkdóm í útlægum slagæðum. Í varúðarskygni er notkun rósiglítazóns því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum, einkum þeim sem hafa einkenni um blóðþurrð í hjarta.

Brátt kransæðaheilkenni (ACS)

Sjúklingar sem finna fyrir bráðu kransæðaheilkenni hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum samanburðarrannsóknum með rósiglítazóni. Með hliðsjón af hugsanlegri þróun hjartabilunar hjá þessum sjúklingum skal því ekki hefja meðferð með rósiglítazóni hjá sjúklingum með bráðan hjartasjúkdóm og henni skal hætt meðan bráðafasinn stendur yfir (sjá kafla 4.3).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Stöku sinnum hefur verið greint frá vanstarfsemi lifrarfrumna eftir að lyfið kom á markað (sjá kafla 4.8). Takmörkuð reynsla er af notkun rósiglítazóns hjá sjúklingum með hækkuð lifrarsím (ALT > 2,5X efri mörk eðlilegra gilda). Því ætti að rannsaka lifrarsím hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með rósiglítazóni hefst og af og til eftir það skv klínísku mati. Ekki ætti að hefja meðferð með rósiglítazóni hjá sjúklingum með hækkuð grunnlínugildi lifrarsíma (ALT > 2,5X efri mörk eðlilegra gilda) eða aðrar vísbendingar um lifrarsjúkdóm. Ef ALT gildi hafa hækkað upp í >3X efri mörk eðlilegra gilda meðan á meðferð með rósiglítazóni stendur, skal meta að nýju gildi lifrarsíma eins fljótt og auðið er. Ef ALT gildi halda áfram að vera >3X efri mörk eðlilegra gilda, skal hætta meðferð. Ef sjúklingur þróar einkenni sem benda til vanstarfsemi lifrar, sem m.a. getur lýst sér í tilefnislausri ógleði, uppköstum, kviðverkjum, þreytu, lysterleysi og/eða dökkleitu þvagi, ætti að rannsaka lifrarsím. Ákvörðun um hvort halda eigi áfram að meðhafa sjúklinginn með rósiglítazóni á að taka út frá klínísku mati byggðu á rannsóknarniðurstöðum. Komi gula í ljós, á að hætta lyfjameðferð.

Augnkvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá nýjum tilfellum eða versnun dílabjúgs vegna sykursýki (diabetic macular oedema) með skertri sjón í tengslum við notkun tíazólídíndíona, þ.á m. rósiglítazóns. Margir sjúklinganna greindu einnig frá bjúgi í útlimum og andliti (peripheral oedema). Ekki er ljóst hvort bein tengsl eru á milli rósiglítazóns og dílabjúgs en læknar ættu að hafa dílabjúg í huga ef sjúklingar greina frá sjóntuflunum og íhuga tilvísun til sérfræðings í augnsjúkdómum.

Þyngdaraukning

Í klínískum rannsóknum á rósiglítazóni komu fram merki um skammtaháða þyngdaraukningu, sem var meiri þegar insúlín var notað samhliða. Því ætti að fylgjast náið með þyngd, þar sem þyngdaraukning gæti verið af völdum vökvaföfnunar, sem getur tengst hjartabilun.

Blóðleysi

Meðferð með rósiglítazóni tengist skammtaháðri lækkun á blóðrauðagildum. Hjá sjúklingum með lág blóðrauðagildi fyrir meðferð er aukin hættu á blóðleysi meðan á meðferð með rósiglítazóni stendur.

Of mikil lækkun blóðsykurs

Sjúklingar sem fá rósiglítazón í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi eða insúlíni, geta átt á hættu skammtaháða, of mikla lækkun blóðsykurs. Nauðsynlegt getur verið að auka eftirlit með sjúklingnum og að minnka skammta lyfsins, sem notað er samhliða.

Þriggja lyfja meðferð til inntöku

Notkun rósiglítazóns í þriggja lyfja meðferð til inntöku með metformíni og súlfónýlúrealyfi getur fylgt aukin hættu á uppsöfnun vökvu og hjartabilun og ennfremur of mikil lækkun blóðsykurs (sjá kafla 4.8). Aukið eftirlit með sjúklingnum er ráðlagt og aðlögun skammts súlfónýlúrealyfsins getur verið nauðsynleg. Þegar tekin er ákvörðun um að hefja þriggja lyfja meðferð til inntöku ætti að íhuga skipti yfir í insúlínmeðferð, sem annan valkost.

Beinkvillar

Aukin tíðni beinbrota kom fram í langtímarannsóknnum hjá sjúklingum, einkum konum, sem tóku rósíglítazón (sjá kafla 4.8). Flest hafa brotin verið á handleggjum og fótleggjum neðan við hné. Hjá konum kom þessi aukna tíðni í ljós eftir fyrsta ár meðferðarinnar og hún hélst meðan á langtíma meðferð stóð. Hafa ætti í huga hættuna á beinbrotum við umönnun sjúklinga, einkum kvenna sem meðhöndlaðar eru með rósíglítazóni.

Aðrir

Konur sem ekki hafa haft tíðahvörf hafa fengið rósíglítazón í klínískum rannsóknum. Þótt borið hafi á skorti á hormónajafnvægi í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3), hefur ekki orðið vart neinna marktækra aukaverkana sem tengjast truflunum á tíðablæðingum. Afleiðing betra insúlínæmis getur lýst sér í því að egglos hefjist aftur hjá sjúklingum sem ekki hafa haft egglos vegna insúlínviðnáms. Sjúklingar ættu að vera meðvitaðir um hættuna á þungun og ef sjúklingur óskar eftir að verða barnshafandi eða ef þungun verður, á að hætta meðferð (sjá kafla 4.6).

Gæta skal varúðar við notkun rósíglítazóns hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.).

Gæta skal varúðar þegar rósíglítazón er notað samhliða lyfjum sem hemja (t.d. gemfibrozíl) eða virkja (t.d. rifampicín) CYP2C8. Fylgjast þarf vel með blóðsykri. Íhuga ætti aðlögun skammta rósíglítazóns innan ráðlagðra skammtastærða eða breytingar á meðferð gegn sykursýki (sjá kafla 4.5).

AVANDIA töflur innihalda laktósa og ætti því ekki að gefa sjúklingum með arfgengt galaktósaþöpol, sem er sjaldgæft, t.d. laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfráseg.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í *in vitro* rannsóknum sést að rósíglítazón umbrotnar óallega fyrir tilstilli CYP2C8 og er CYP2C9 þar aðeins minni háttar ferli.

Gjöf rósíglítazóns samhliða gemfibrozíli (CYP2C8 hemli) leiddi til tvöföldunar á þéttni rósíglítazóns í blóðvökva. Þar sem hættan á skammtaháðum aukaverkunum getur aukist getur þurft að lækka skammt rósíglítazóns. Íhuga ætti nákvæmt eftirlit með blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Gjöf rósíglítazóns samhliða rifampicíni (sem virkjar CYP2C8) leiddi til 66% lækkunar á þéttni rósíglítazóns í blóðvökva. Ekki er hægt að útiloka að önnur lyf sem virkja CYP2C8 (t.d. fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítal, Jóhannesarjurt) geti einnig haft áhrif á þéttni rósíglítazóns. Þurft getur að hækka skammtinn af rósíglítazóni. Íhuga ætti nákvæmt eftirlit með blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Ekki er búist við klínískt marktækum milliverkunum við CYP2C9 ensímhvarfefni eða hemla.

Samhliða gjöf rósíglítazóns og metformíns, glíbenklamíðs og akarbós, sem eru sykursýkilyf til inntöku, hefur ekki í för með sér neinar milliverkanir á lyfjahvörfum sem máli skiptu. Hófstíllt áfengisneysla með rósíglítazóni hefur engin áhrif á blóðsykursstýringu.

Ekki fundust neinar milliverkanir sem máli skiptu þegar dígoxín, CYP2C9 ensímhvarfefnið warfarín, CYP3A4 ensímhvarfefnin nifedípín, etínýlestradíól eða noretínídrón voru gefin samhliða rósíglítazóni.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Greint hefur verið frá því að rósíglítazón fer yfir fylgju hjá mönnum og er greinanlegt í vefjum fósturs. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun rósíglítazóns á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa leitt í ljós eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er óþekkt. Rósíglítazón ætti ekki að nota á meðgöngu.

Rósíglítazón hefur fundist í mjólk tilraunadýra. Ekki er vitað hvort ungbarnið er berskjaldað fyrir lyfinu við brjóstgjöf. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota rósíglítazón.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

AVANDIA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Niðurstöður klínískra rannsókna

Aukaverkanir af mismunandi meðferðum eru taldar upp hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni þeirra. Þegar um skammtatengdar aukaverkanir er að ræða, endurspeglar tíðniflokkunin stærri skammtinn af rósíglítazóni. Tíðniflokkunin tekur ekki tillit til annarra þátta svo sem mismunandi tímalengdar rannsókna, undirliggjandi sjúkdóma og einstaklingsbundinna eiginleika sjúklinga í upphafi. Flokkun aukaverkana eftir tíðni samkvæmt reynslu í klínískum rannsóknum endurspeglar ef til vill ekki tíðni aukaverkana við venjulegar klínískar aðstæður. Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$, $< 1/10$; og sjaldgæfar $\geq 1/1.000$, $< 1/100$.

Í Töflu 1 eru taldar upp þær aukaverkanir sem fram komu í yfirliti yfir klínískar rannsóknir sem 5000 sjúklingar sem fengu rósíglítazón tóku þátt í. Í töflunni er aukaverkunum af rósíglítazón meðferð einni sér, raðað eftir lækkandi tíðni innan hvers líffærakerfis. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Tafla 1. Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum

Aukaverkanir	Tíðni aukaverkana af mismunandi meðferð			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Blóð og eitlar				
Blóðleysi	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Hvítornafæð			Algengar	
Blóðflagnafæð			Algengar	
Kyrningafæð				Algengar
Metabolism and nutrition disorders				
Kólesterólhækkun ¹	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkun þríglýseríða	Algengar		Algengar	
Blóðfituhækkun	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Þyngdaraukning	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Aukin matarlyst	Algengar		Sjaldgæfar	
Blóðsykurslækkun		Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Nervous system disorders				
Svimi*		Algengar	Algengar	
Höfuðverkur*				Algengar
Hjarta				
Hjartabilun ²		Algengar	Algengar	Algengar
Blóðþurrð í hjarta ^{3*}	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Meltingarfæri				
Hægðatregða	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Stoðkerfi, stoðvefur, bein				
Beinbrot ⁴	Algengar	Algengar	Algengar	
Vöðvaverkir*				Algengar
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið				
Bjúgur	Algengar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

RSG – rósíglítazóni meðferð ein sér; RSG + MET - Rósíglítazón ásamt metformíni; RSG + SU – Rósíglítazóni ásamt súlfónýlúrea; RSG + MET + SU - Rósíglítazóni ásamt metformíni og súlfónýlúrea.

*Tíðniflokkur þessara aukaverkana, hjá hópum sem fengu lyfleysu í klínískum rannsóknum, er „algengar“.

¹ Kólesterólhækkun var skráð hjá allt að 5,3% sjúklinga sem fengu meðferð með rósíglítazóni (einu sér, í tveggja eða þriggja lyfja meðferð til inntöku). Hækkun heildargildi kólesteróls voru tengd aukningu í bæði LDLc og HDLc, en hlutfall heildargildis kólesteróls:HDLc var óbreytt eða batnaði í langtímarannsóknum. Yfirleitt var þessi aukning væg eða miðlungi mikil og venjulega þurfti ekki að hætta meðferð.

² Aukin tíðni hjartabilunar hefur komið fram þegar rósíglítazóni var bætt við meðferðaráætlanir með súlfónýlúrea (í tveggja eða þriggja lyfja meðferð) og virtist tíðnin hærri þegar gefin voru 8 mg af rósíglítazóni en þegar gefin voru 4 mg af rósíglítazóni (heildardagskammtur). Tíðni hjartabilunar var 1,4% hjá sjúklingum sem fengu þriggja lyfja meðferð til inntöku í stærstu tvíblindu rannsókninni, í samanburði við 0,4% í tveggja lyfja meðferð með metformíni og súlfónýlúrea. Tíðni hjartabilunar í samsettri meðferð með insúlíni (rósíglítazóni bætt við yfirstandandi insúlínmeðferð) var 2,4%,

samanborið við 1,1% þegar insúlín var notað eitt sér. Ennfremur sýndu samanburðarrannsóknir með lyfleysu sem stóðu yfir í eitt ár, að hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA flokki I-II, kom fram versnun eða möguleg versnun hjartabilunar hjá 6,4% sjúklinga sem fengu rósíglítazón, samanborið við 3,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

³Í afturvirkri greiningu á samanlögðum niðurstöðum 42 klínískra rannsókna sem stóðu yfir í stuttan tíma, var heildartíðni atvika sem venjulega eru tengd blóðþurrð í hjarta hærrí þegar meðferðin innihélt rósíglítazón, 2,00% í samanburði við virk samanburðarlyf og lyfleysu, 1,53% [áhættuhlutfall 1,30 (95% öryggismörk 1,004-1,69)]. Þessi áhætta jókst þegar rósíglítazóni var bætt við hjá sjúklingum sem nota insúlín og hjá sjúklingum sem fengu nítröt gegn þekktum blóðþurrðarsjúkdómi. Í uppfærslu á þessari afturvirkri greiningu sem tók til 10 frekari rannsókna sem uppfylltu skilyrði þess að vera teknar með, en lágu ekki fyrir þegar upprunalega greiningin var gerð, var heildartíðni tilvika sem venjulega eru tengd blóðþurrð í hjarta ekki tölfræðilega marktækt frábrugðin þegar meðferðin innihélt rósíglítazón eða 2,21% í samanburði við 2,08% fyrir virk samanburðarlyf og lyfleysu [áhættuhlutfall 1,098 (95% öryggismörk 0,809 - 1,354)]. Í framvirkri rannsókn á niðurstöðum tengdum hjarta og æðakerfi (meðaleftirfyllgni 5,5 ár) var meginendapunkturinn, dauðsföll og innlagnir á sjúkrahús af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, svipaður hjá rósíglítazóni og virkum samanburðarlyfjum [áhættuhlutfall 0,99 (95% öryggismörk 0,85 - 1,16)]. Tvær aðrar, langtíma, framvirkar, slembaðar, klínískar samanburðarrannsóknir (9.620 sjúklingar, lengd beggja rannsókna > 3 ár), sem báru rósíglítazón saman við nokkur önnur viðurkennd lyf til inntöku gegn sykursýki eða lyfleysu, hafa hvorki staðfest, né útilokað hugsanlega áhættu tengda blóðþurrðarsjúkdómum í hjarta. Í heildina er ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir út frá fyrirliggjandi niðurstöðum varðandi hættu á blóðþurrðarsjúkdómum í hjarta.

⁴Langtímarannsóknir sýna aukna tíðni beinbrota hjá sjúklingum, einkum konum, sem taka rósíglítazón. Í rannsókn með einlyfjameðferð, var tíðnin hjá konum sem tóku rósíglítazón 9,3% (2,7 sjúklingar á 100 sjúklingaárum) borið saman við 5,1% (1,5 sjúklingar á 100 sjúklingaárum) fyrir metformín, eða 3,5% (1,3 sjúklingar á 100 sjúklingaárum) fyrir glíbenklamíð. Í annarri langtímarannsókn, var aukin tíðni beinbrota hjá eirðstaklingum í samsetta rósíglítazónhópnum, samanborið við virkt samanburðarlyf [8,3% borið saman við 5,3%, áhættuhlutfall 1,57 (95% öryggismörk, 1,26 - 1,97)]. Hættan á brotum var tíst vera meiri hjá konum miðað við samanburðarhóp [11,5% borið saman við 6,3%, áhættuhlutfall 1,92 (95% öryggismörk 1,37-2,41)], en körlum miðað við samanburðarhóp [5,3% borið saman við 4,3%, áhættuhlutfall 1,23 (95% öryggismörk, 0,85 - 1,77)]. Viðbótarupplýsingar eru nauðsynlegar til að skera úr um hvort hættu á brotum sé aukin hjá körlum, við eftirfyllgni í lengri tíma. Flest brotanna sem greint var frá, voru á handleggjum og fótleggjum neðan við hné (sjá kafla 4.4).

Í tvíblindum klínískum rannsóknum á rósíglítazóni var tíðni hækkaðra ALT-gilda, sem voru meira en þrisvar sinnum hærrí en eiri mörk þess sem eðlilegt var, jafnhá og þegar lyfleysa var notuð (0,2%) og minni en virkra samanburðarlyfja (0,5% metformín/súlfónýlúrealyf). Tíðni allra aukaverkana sem tengdust lifur og gallvegi var < 1,5% í öllum meðferðarhópum og svipuð og hjá lyfleysu.

Eftir markaðssetningu lyfsins

Auk aukaverkana sem fram komu í klínískum rannsóknum hafa aukaverkanir þær sem taldar eru upp í Töflu 2 komið fram við notkun rósíglítazóns eftir að það var skráð. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$ þ.á m. einstök tilvik).

Tafla 2. Tíðni aukaverkana sem fram hafa komið eftir markaðssetningu lyfsins

Aukaverkun	Tíðni
Efnaskipti og næring	
Hröð og mikil þyngdaraukning	Örsjaldan koma fyrir
Ónæmiskerfi (sjá Húð og undirhúð)	
Bráðaofnæmi	Örsjaldan koma fyrir
Augu	
Dílabjúgur (macular oedema)	Mjög sjaldgæfar
Hjarta	
Hjartabilun/lungnabjúgur	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall	
Skert lifrarástærsemi, kemur fyrst og fremst fram sem hækkun lifrarsíma ⁵	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð (sjá Ónæmiskerfi)	
Ofsabjúgur	Örsjaldan koma fyrir
Viðbrögð í húð (t.d. ofsakláði, kláði, útbrot)	Örsjaldan koma fyrir

⁵ Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa hækkun lifrarsíma og skert lifrarástærsemi verið skráð. Örsjaldan hafa dauðsföll verið tilkynnt.

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi ofskömmun hjá mönnum. Í klínískum rannsóknum á sjálfboðaliðum hafa verið gefin allt að 20 mg af rósiglítazón sem einn skammtur til inntöku og þódist það vel.

Komi til ofskömmunar er ráðlegt að hefja viðeigandi stuðningsmeðferð sem ræðst af klínísku ástandi sjúklings. Rósiglítazón er mjög próteinbundið og útskilst ekki við blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐU EGGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf til inntöku; tíazólídíníón, ATC flokkur: A10 BG 02

Rósiglítazón er sérhæfður viðtakaörvi sem binst PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) kjarnaviðtaka og tilheyrir sykursýkilyfjum af tíazólídíníónflokki. Það dregur úr blóðsykurshækkun með því að draga úr viðnámi insúlíns í fituvef, beinagrindarvöðvum og lifur.

Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á blóðsykurslækkandi áhrif rósiglítazóns í nokkrum tilraunum með dýr sem hafa sykursýki af tegund 2. Að auki varðveitti rósiglítazón β -frumu starfsemi sem sýndi sig með auknum briseyjarmassa og insúlínmagni og kom í veg fyrir að augljós blóðsykurshækkun þróaðist í tilraunum með dýr sem hafa sykursýki af tegund 2. Rósiglítazón örvaði hvorki seytingu insúlíns úr brisi né olli blóðsykurlækkun í rottum og músum. Aðalumbrotsefnið (para-hýdroxý-súlfat) með mikla sækni í uppleysanlegt PPAR γ í mönnum var tiltölulega öflugt í tilraunum á glúkósaþoli í offitumúsam. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar er ekki að fullu skýrt.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Áhrif rósiglítazóns til lækkunar á glúkósa sem í ljós hafa komið hefjast smám saman og er hámarks minnkun á fastandi blóðvökva glúkósa (FPG) sýnileg eftir um 8 vikna meðferð. Betri stjórn glúkósa í blóði tengist bæði lækkun fastandi glúkósa og glúkósa að lokinni máltíð.

Rósiglítazón tengdist þyngdaraukningu. Í rannsóknum (mechanistic) kom fram að þyngdaraukningin stafaði einkum af aukinni fítu undir húð, en innyfla- og lifrarfita minnkaði.

Í samræmi við verkunarhátt minnkaði rósiglítazón insúlínviðnám og bætti verkun β -frumna í brisi. Betri blóðsykursstýring tengdist jafnframt marktækri skerðingu á frium fitusýrum. Afleiðing mismunandi verkunarháttanna sem þó bæta hvern annan upp var sú, að tveggja lyfja meðferð til inntöku með rósiglítazóni og súlfónýlúrealyfi eða metformíni leiddi til viðbótaráhrifa á blóðsykursstýringu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Í rannsóknum sem tóku allt að þrjú ár olli rósiglítazón gefið einu sinni eða tvisvar á dag viðvarandi bata í blóðsykursstýringu (FPG og HbA1c). Hjá offitusjúklingum komu fram greinilegri áhrif til glúkósalækkunar. Lokarannsókn hefur ekki verið gerð á rósiglítazóni og því hefur ekki verið sýnt fram á langtímaávinning þann sem tengist betri blóðsykursstýringu.

Klínísk rannsókn með samanburði við virkt lyf (rósiglítazón allt að 8 mg á dag eða metformín allt að 2.000 mg á dag) sem stóð yfir í 24 vikur, var gerð á 197 börnum (10 - 17 ára) með sykursýki af tegund 2. Aðeins náðist klínískt marktækur bati á HbA1c miðað við grunnildi hjá metformínhópnum. Ekki tókst að sýna fram á að rósiglítazón væri ekki síðra (non-inferior) en metformín. Ekki var greint frá neinum nýjum vandamálum varðandi aukaverkanir hjá börnum miðað við fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2, eftir meðferð með rósiglítazóni. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og virkni við langtímanotkun hjá börnum.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var fjölsetra, tvíblind samanburðarrannsókn á meðferð í 4-6 ár (miðgildi 4 ár), þar sem rósiglítazón í skömmtunum 4 til 8 mg/dag var borið saman við metformín (500 mg til 2000 mg/dag) og glíbenklamíð (2,5 til 15 mg/dag) hjá 4351 nýlega greindum (≤ 3 ár) þátttakanda með sykursýki af tegund 2, sem ekki hafði fengið lyf áður. Rósiglítazónmeðferð dró marktækt úr hættunni á að einlyfjameðferð brygðist (FPG > 10,0 mmól/l), um 63% samanborið við glíbenklamíð (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og um 32% samanborið við metformín (HR 0,68; CI 0,55-0,85) meðan á rannsókninni stóð (meðferð í allt að 72 mánuði). Þetta þýðir að uppsöfnuð tíðni meðferðarbrests var 10,3% fyrir rósiglítazón, 14,8% fyrir metformín og 23,3% fyrir glíbenklamíð. Alls hættu 43% sjúklinga í rósiglítazónhópnum, 47% í glíbenklamíðhópnum og 42% í metformínhópnum af öðrum ástæðum en þeim að einlyfjameðferð brást. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir framgang sjúkdómsins eða útkomu smárra og stórra æða hefur ekki verið ákvörðuð (sjá kafla 4.8). Í þessari rannsókn voru aukaverkanirnar sem komu fram í samræmi við þær sem þekktar eru fyrir hverja meðferð, þ.m.t. áframhaldandi þyngdaraukning með rósiglítazóni. Til viðbótar kom fram aukin tíðni beinbrota hjá konum sem fengu rósiglítazón (sjá kafla 4.4 og 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) rannsóknin var stór (4.447 einstaklingar), opin, framvirk, samanburðarrannsókn (meðaleftirfylgni 5,5 ár) þar sem sjúklingum með sykursýki af tegund 2, sem ekki náðu æskilegri stjórn með metformíni eða súlfónýlúrea, var slembiraðað á rósiglítazón til viðbótar við metformín eða súlfónýlúrea. Þessir sjúklingar höfðu verið með sykursýki í að meðaltali um 7 ár. Meginendapunktur var ákveðinn sem innlögn á sjúkrahús af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (sem fól einnig í sér innlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar) eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma. Meðalskammtar við lok slembiraðaðrar meðferðar eru sýndir í eftirfarandi töflu:

Slembiröðuð meðferð†	Meðalskammtar (staðalfrávik) við lok slembiraðaðrar meðferðar
Rósíglítazón (annað hvort súlfónýlúrea eða metformín)	6,7 (1,9) mg
Súlfónýlúrea (bakgrunnur metformín)	
Glímepríð*	3,6 (1,8) mg
Metformín (bakgrunnur súlfónýlúrea)	1995,5 (682,6) mg

*Hlutfallslega virkir skammtar svipaðir (þ.e. u.þ.b. hálfur hámarksskammtur) fyrir önnur súlfónýlúrealyf (glíbenklamíð og glíkazíð).

† Sjúklingar sem fengu meðferð samkvæmt slembiröðun ásamt réttri bakgrunnsmeðferð og hægt var að meta upplýsingar frá.

Enginn munur á fjölda tilvika ákveðins meginendapunkts kom fram fyrir rósiglítazón (321/2220) borið saman við virkt samanburðarlyf (323/2227) (áhættuhlutfall 0,99, öryggismörk 0,85-1,16), sem uppfyllti fyrirfram skilgreind viðmið 1,20, um að vera ekki síðra (non-inferior) (ekki síðra $p=0,02$). Áhættuhlutfall og öryggismörk fyrir helstu aukaviðmið voru: dauðsföll af hvaða orsök sem er (áhættuhlutfall 0,86, öryggismörk 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events: dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, brátt hjartadrep, heilablóðfall) (áhættuhlutfall 0,92, öryggismörk 0,74-1,15), dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 0,84, öryggismörk 0,59-1,18), brátt hjartadrep (áhættuhlutfall 1,14, öryggismörk 0,80-1,63) og heilablóðfall (áhættuhlutfall 0,72, öryggismörk 0,49-1,06). Í undirranssókn eftir 18 mánuði, var meðferð þá sem rósiglítazóni var bætt við aðra meðferð, ekki síðri en samsett meðferð með súlfónýlúrea og metformíni, til að lækka HbA1c. Í lokagreiningunni eftir 5 ár, var aðlöguð meðallækkun HbA1c frá grunnigildi, 0,14% hjá sjúklingum sem fengu rósiglítazón til viðbótar við metformín, borið saman við 0,17% hækkun sem kom fram hjá sjúklingum sem tóku súlfónýlúrea til viðbótar við metformín meðan á slembiraðaðri tvílyfjameðferð stóð ($p < 0,0001$ fyrir mun á meðferðunum). Aðlöguð meðallækkun HbA1c um 0,24% kom fram hjá sjúklingum, sem tóku rósiglítazón til viðbótar við súlfónýlúrea, borið saman við hækkun HbA1c um 10% hjá sjúklingum sem tóku metformín til viðbótar við súlfónýlúrea ($p=0,0083$ fyrir mun á meðferðunum). Marktæk aukning varð á hjartabilun (banvænni og ekki banvænni) (áhættuhlutfall 2,10, öryggismörk 1,35-3,27) og beinbrotum (áhættuhlutfall 1,57, öryggismörk 1,26-1,97) hjá sjúklingum á meðferð sem innihélt rósiglítazón borið saman við þá sem fengu virkt samanburðarlyf (sjá kafla 4.4 og 4.8). Alls hættu 564 sjúklingar í eftirfylgni með hjarta- og æðasjúkdómum, sem svaraði til 12,3% af rósiglítazónsjúklingunum og 13% af samanburðarsjúklingunum; eða 7,2% sjúklingaára sem töpuðust í eftirfylgni með hjarta- og æðasjúkdómum og 2% sjúklingaára sem töpuðust í eftirfylgni með dauðsföllum af öllum orsökum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aðgengi rósiglítazóns eftir bæði 4 og 8 mg skammt til inntöku er um 99%. Blóðvökvaþéttni rósiglítazóns nær hámarki um klukkustund eftir skömmtun. Blóðvökvaþéttni er nokkurn veginn í réttu hlutfalli við skammt á því bili sem meðferðarskammtar ná til.

Þegar rósiglítazón var gefið með mat breytti það engu um flatarmál undir þéttniferli (AUC), þótt sést hafi lítils háttar skerðing á C_{max} (um 20% til 28%) og seinkun á t_{max} (um 1,75 klst.) miðað við skömmtun á fastandi maga. Þessar litlu breytingar eru ekki klínískt marktækar og því þarf ekki að gefa rósiglítazón á neinum sérstökum tíma í tengslum við máltíðir. Aukning á sýrustigi í maga hefur ekki áhrif á frásog rósiglítazóns.

Dreifing

Dreifingarrúmmál rósiglítazóns er um 14 lítrar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Próteinbinding rósiglítazóns í blóðvökva er mikil (um 99,8%) og hefur þéttni eða aldur ekki áhrif á hana. Próteinbinding aðal umbrotsefnisins (para-hýdroxý-súlfat) er mjög mikil (>99,99%).

Umbrot

Umbrot rósiglítazóns er umfangsmikið og ekkert af upprunalega efninu skilst út óbreytt. Aðalumbrotsleiðir eru N-demetylering og hýdroxylering og síðan samtenging við súlfat og

glúkúrónsýru. Ekki hefur verið skýrt að fullu hvaða áhrif aðalumbrotsefnið (para-hýdroxý-súlfat) hefur á heildarvirgni rósiglítázóns sem sykursýkilyfs í mönnum og ekki er hægt að útiloka að umbrotsefnið leggi sitt af mörkum til virkninnar. Þetta er þó ekki öryggisatriði hvað varðar mark- eða sérhópa, þar sem skert lifrarstarfsemi er frábending og í III. fasa klínísku rannsóknunum tók þátt töluverður fjöldi eldri sjúklinga og sjúklinga með væga eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi.

In vitro rannsóknir sýna að rósiglítázón umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C8, en að litlu leyti fyrir tilstilli CYP2C9.

Þar sem ekki er um að ræða marktæka *in vitro* bælingu CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eða 4A þegar rósiglítázón er annars vegar, er ósennilegt að marktækar, umbrotstengdar milliverkanir við efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara P450 ensíma eigi sér stað. Rósiglítázón sýndi miðlungi mikla bælingu CYP2C8 (IC₅₀ 18 míkróm) og litla bælingu CYP2C9 (IC₅₀ 50 míkróm) *in vitro* (sjá kafla 4.5). *In vivo* rannsókn á milliverkunum við warfarín gaf til kynna að rósiglítázón milliverkar ekki við CYP2C9 ensímhvarfefni *in vivo*.

Útskilnaður

Heildar blóðvökvaúthreinsun rósiglítázóns er um 3 l/klst. og endanlegur helmingunartími fyrir rósiglítázón er um 3 til 4 klukkustundir. Ekki eru neinar vísbendingar um óvænna uppsöfnun rósiglítázóns eftir einn eða tvo skammta á dag. Aðalútskilnaðarleið er með þvagi og fara um tveir þriðju hlutar skammts um þessa leið, en útskilnaður með saur nemur um 2% af skammti. Ekki er um neinn útskilnað á óskertu lyfi að ræða með þvagi eða saur. Endanlegur helmingunartími geislavirkni var um 130 klukkustundir sem gefur til kynna að útskilnaður umbrotsefna sé mjög hægur. Gert er ráð fyrir uppsöfnun umbrotsefnanna í blóðvökva við endurtekna skammta, einkum hvað varðar aðalumbrotsefnið (para-hýdroxý-súlfat), en þar er reiknað með áttfaldri uppsöfnun.

Sérstakir hópar

Kyn: Í lyfjahvarfagreiningu á úrtaki var ekki að sjá merki um mun á lyfjahvörfum rósiglítázóns eftir því hvort um konur eða karla var að ræða.

Aldraðir: Í lyfjahvarfagreiningu á úrtaki taldist aldur ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf rósiglítázóns.

Börn og unglíngar: Lyfjahvarfagreining sem gerð var hjá 96 börnum á aldrinum 10 til 18 ára sem vógu 35 til 178 kg, benti til svipaðrar úthreinsunar (CL/F) að meðaltali hjá börnum og fullorðnum. Úthreinsun (CL/F) var svipuð hjá einstaklingum í barnahópnum og hjá fullorðnum einstaklingum. Úthreinsun (CL/F) virtist vera óháð aldri en jókst með þyngd í barnahópnum.

Skert lifrarstarfsemi: Hjá skorpulifrarsjúklingum með miðlungi (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi voru óbundið C_{max} og flatarmál undir þéttiferli tvisvar og þrisvar sinnum hærra en hjá venjulegu fólki. Einstaklingsbundinn munur var mikill, eða sjöfaldur milli sjúklinga hvað varðaði óbundið flatarmál undir þéttiferli.

Skert nýrnastarfsemi: Enginn marktækur munur er á lyfjahvörfum rósiglítázóns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi í langvarandi blóðskilun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem sást í dýraránnóknunum með hugsanlegt gildi fyrir klínísku notkun voru sem hér segir: Aukning á blóðvökvarúmmáli ásamt lækun á rauðkornaviðmiðunum og aukinni hjartaþyngd. Aukning á lifrarþyngd, blóðvökva ALT (einungis hjá hundum) og fituvef sást einnig. Svipaðar verkanir hafa sést við notkun annarra tiazólídíndíónlyfja.

Í rannsóknunum á eitúrahrifum á æxlun kom í ljós að ef rósiglítázón var gefið rottum á miðjum og síðasta hluta meðgöngutíma, tengdist það fósturdauða og seinþroska fósturs. Að auki hindraði rósiglítázón myndun estradíóls og prógesteróns í eggjastokkum og lækkaði blóðvökgvildi þessara hormóna sem hafði áhrif á tímgunar- og tíðahring og frjósemi (sjá kafla 4.4).

Í dýratilraunum á sjúkdómnum arfgengt kirtilæxlissepger (FAP=familial adenomatous polyposis) jók meðferð með rósíglítazóni í 200 földum lyfjafræðilega virkum skammti æxlisfjölgun í ristli. Vægi þessarar uppgötvunar er óþekkt. Rósíglítazón jók þó aðgreiningu og vendingu stökkbreytinga í krabbameinsristilfrumum úr mönnum *in vitro*. Að auki sýndi rósíglítazón ekki erfðaeituráhrif í nokkrum rannsóknum á erfðaeituráhrifum *in vivo* og *in vitro* og engin vísbending var um ristilæxli í ævilöngum rannsóknum á rósíglítazóni hjá tveim nagdýrategundum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)

Hýprómellósi

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat.

Filmuhúð (Opadry bleikt OY-L-24803):

Hýprómellósi 6cP

Títantvíoxíð E171

Makrógól 3000

Laktósaeinhýdrat

Glýseróltríasetat

Rautt járnnoxíð E172.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarráðgjafir við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Mattar þynnupakkningar (PVC/ál). 7, 28, 84, 90 eða 112, filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. nóvember 2000

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 11. júlí 2005

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Glaxo Wellcome Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Frakkland

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og því er lýst í útgáfu 7.2 í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, sé til staðar og virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áhættustjórnunaráætlun (Risk Management Plan)

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að að framkvæma þær rannsóknir og önnur verkefni tengd lyfjagát sem tilgreind eru í áætlun um lyfjagát, eins og fram kemur í útgáfu 4 af áætlun um áhættustjórnun sem lýst er í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og síðari uppfærslum á áhættustjórnunaráætluninni sem samþykktar verða af sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal uppfærð áhættustjórnunaráætlun send inn á sama tíma og næsta samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Uppfærð áhættustjórnunaráætlun skal einnig send inn:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem haft geta áhrif á gildandi öryggislýsingu, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum áfanga (tengdum lyfjagát eða lágmerkun áhættu) er náð
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

Samantekt um öryggi lyfsins (PSURs)

Í framhaldi af endurnýjun markaðsleyfis mun markaðsleyfishafi senda inn samantekt um öryggi lyfsins (Periodic Safety Update Report) árlega nema CHMP ákveði annað.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

AVANDIA 2 mg filmuhúðaðar töflur
rósiglítazón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rósiglítazón maleat sem jafngildir 2 mg af rósiglítazóni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur, stakskammta pakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Fylgið alltaf fyrirmælum lækni/s

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/137/002/IS 56 töflur
EU/1/00/137/003/IS 112 töflur
EU/1/00/137/013/IS 168 töflur
EU/1/00/137/016/IS 180 töflur
EU/1/00/137/004/IS 56 töflu stakskammtapakning

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

avandia 2 mg

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

AVANDIA 2 mg töflur
rósíglítazón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

SmithKline Beecham Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

AVANDIA 4 mg filmuhúðaðar töflur
rósiglítazón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rósiglítazón maleat sem jafngildir 4 mg af rósiglítazóni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur, stakskammta pakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Fylgið alltaf fyrirmælun læknisins

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/00/137/005/IS 7 töflur
EU/1/00/137/006/IS 28 töflur
EU/1/00/137/007/IS 56 töflur
EU/1/00/137/014/IS 84 töflur
EU/1/00/137/017/IS 90 töflur
EU/1/00/137/008/IS 112 töflur
EU/1/00/137/009/IS 56 töflu stakskammta pakkning

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

avandia 4 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

AVANDIA 4 mg töflur
rósíglítazón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

SmithKline Beecham Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

AVANDIA 8 mg filmuhúðaðar töflur
rósiglítazón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rósiglítazón maleat sem jafngildir 8 mg af rósiglítazóni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Fylgið alltaf fyrirmælum lækni/sins

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

avandia 8 mg

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

AVANDIA 8 mg töflur
rósíglítazón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

SmithKline Beecham Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

AVANDIA 2 mg filmuhúðaðar töflur
AVANDIA 4 mg filmuhúðaðar töflur
AVANDIA 8 mg filmuhúðaðar töflur
rósiglítazón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- **Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.**

Í fylgiseðlinum:

1. Hvað er Avandia og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að taka Avandia
3. Hvernig á að taka Avandia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Avandia
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD ER AVANDIA OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ

Avandia er notað til meðferðar á sykursýki af tegund 2. Þeir sem hafa sykursýki af tegund 2 annað hvort framleiða ekki nægilegt insúlín (hormón sem stýrir blóðsykursmagni), eða svara ekki eðlilega insúlíninu sem líkami þeirra framleiðir. Avandia stuðlar að því að blóðsykursgildi lækka niður í eðlileg mörk, með því að gera líkamanum kleift að nýta betur það insúlín sem hann framleiðir.

Avandia má nota eitt sér eða með öðrum lyfjum, sem einnig eru notuð við sykursýki (svo sem metformíni eða sulfónýlúrealyfi).

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA AVANDIA

Til að ná tökum á sykursýkinni er mikilvægt að fylgja ráðleggingum læknisins varðandi mataræði og lífsstíl, auk þess að taka Avandia.

Ekki má taka Avandia:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir rósiglítazóni eða einhverju öðru innihaldsefni Avandia (*talín upp í kafla 6*)
- ef þú hefur fengið hjartaáfall eða alvarlega hjartaöng, sem verið er að meðhöndla á sjúkrahúsi
- ef þú ert með hjartabilun, eða hefur sögu um hjartabilun
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem veldur hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum)

→ **Leitaðu ráða hjá lækninum** ef þú telur eitthvað af ofangreindu eiga við um þig. **Ekki taka Avandia.**

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Avandia

Notkun Avandia er ekki ráðlögð hjá einstaklingum yngri en 18 ára, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun lyfsins hjá börnum.

Ef þú hefur verið greind/ur með hjartaöng (brjóstverki), eða útlægan slagæðasjúkdóm (skert blóðflæði til fótleggja).

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum,** þar sem ekki er víst að Avandia henti þér.

Einkenni sem vera þarf á varðbergi gagnvart

Avandia og önnur lyf gegn sykursýki geta valdið því að sumir undirliggjandi kvillar versna, eða valdið alvarlegum aukaverkunum. Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart ákveðnum einkennum meðan þú tekur Avandia, til að minnka hættuna á vandamálum. Sjá „Einkenni sem vera þarf á varðbergi gagnvart“ í kafla 4.

Egglos getur hafist að nýju

Konur sem eru ófrjóar vegna sjúkdóms sem hefur áhrif á eggjastokka (svo sem fjölblöðrueggjastokkaheilkenni (*polycystic ovary syndrome*)), geta farið að hafa egglos aftur þegar þær hefja töku Avandia. Ef þetta á við um þig skaltu nota viðeigandi getnaðarvarp til að forðast óvænta þungun (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“ síðar í kafla 2).

Taka annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, eða ef taka nýrra lyfja er hafin. Þetta á einnig við um náttúruylf og önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Ákveðin lyf eru sérstaklega líkleg til að hafa áhrif á magn sykurs í blóði:

- gemfibrózil (notað til að **lækka kólesteról**)
- rífampicín (notað gegn **berklum** og öðrum sýkingum)

➔ **Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver þessara lyfja.** Blóðsykur verður mældur hjá þér og breyta gæti þurft skammtinum af Avandia.

Meðganga og brjóstgjöf

- **Notkun Avandia er ekki ráðlögð á meðgöngu.** Ef þú ert barnshafandi eða gætir verið barnshafandi skaltu láta lækinn vita.
- **Ekki hafa barn á brjósti** meðan þú tekur Avandia. Innihaldsefnin gætu borist í brjóstamjólkina og skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

Lyfið ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Avandia inniheldur laktósa

Avandia inniheldur örlítið magn af laktósa. Sjúklingar sem eru með óþol fyrir laktósa eða eru með galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, **skulu ekki taka þetta lyf.**

3. HVERNIG Á AÐ TAKA AVANDIA

Taktu Avandia töflur alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ekki taka meira en ráðlagðan skammt. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur upphafsskammtur er 4 mg á dag. Þetta má taka sem eina 4 mg töflu einu sinni á dag eða sem eina 2 mg töflu tvisvar á dag.

Eftir u.þ.b. 8 vikur getur verið að læknirinn þurfi að auka skammtinn. Hámarksskammtur er 8 mg af Avandia á dag.

Hvernig á að taka lyfið

Gleypið töflurnar með svolitlu vatni. Avandia má taka með eða án matar.

Takið töflurnar á u.þ.b. sama tíma dag hvern og fylgið ráðleggingum læknisins varðandi mataræði.

Ef stærri skammtur af Avandia en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú tekur óvart of margar töflur skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef gleymist að taka Avandia

Ekki taka töflur aukalega til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki hætta að taka Avandia

Taktu Avandia eins lengi og læknirinn ráðleggur. Ef þú hættir að taka Avandia verður engin stjórn á blóðsykrinum og þér gæti farið að líða illa. Ræddu við lækinn ef þú vilt hætta.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Avandia valdið aukaverkunum, það gerir þó ekki hjá öllum.

Einkenni sem vera þarf á varðbergi gagnvart

Ofnæmisviðbrögð: Þau koma örsjaldan fyrir hjá fólki sem tekur Avandia. Einkenni eru:

- upphleypt útbrot með kláða (*ofsakláði*)
- bólga, stundum í andliti eða munni (*ofsabjúgur*), sem veldur öndunarörðugleikum
- lost

➔ **Hafðu strax samband við lækni** ef þú færð eitthvert þessara einkenna. **Hættu að taka Avandia.**

Vökvasöfnun og hjartabilun: Avandia getur valdið vökvasöfnun sem leiðir til þrota og þyngdaraukningar. Aukið magn af líkamsvökva getur valdið því að hjartavandamál sem eru til staðar versni eða valdið hjartabilun. Meiri líkur eru á þessu ef þú notar önnur lyf við sykursýki (svo sem insúlín), ert með nýrnvandamál, eða ert eldri en 65 ára. **Fylgstu reglulega með þyngdinni; ef hún eykst skyndilega skaltu láta lækinn vita.** Einkenni hjartabilunar eru:

- mæði, að vakna aðstutt/ur upp að nóttu
- að þreytast auðveldlega við léttu líkamlega áreynslu eins og göngu
- skyndileg þyngdaraukning
- þrútnir öklar eða fætur.

➔ **Láttu lækinn vita eins fljótt og unnt er** ef þú færð eitthvert þessara einkenna - hvort sem er í fyrsta sinn eða ef þau versna.

Lágur blóðsykur: Ef þú tekur Avandia ásamt öðrum lyfjum gegn sykursýki eru meiri líkur á að blóðsykurinn falli niður fyrir eðlileg mörk. Fyrstu einkenni lágs blóðsykurs eru:

- skjálfti, svitamyndun, yfirliðstilfinning
- taugaóstyrkur, hjartsláttarónot
- hungurtilfinning.

Einkennin geta aukist og valdið rugli og meðvitundarleysi.

➔ **Láttu lækinn vita eins fljótt og unnt er** ef þú færð eitthvert þessara einkenna. Hugsanlega þarf að minnka skammta lyfjanna hjá þér.

Lifrarvandamál: Áður en þú byrjar að taka Avandia verður tekin blóðprufa til að kanna lifrarstarfsemina. Prófið gæti verið endurtekið reglulega. Eftirfarandi einkenni gætu bent til lifrarvandamála:

- ógleði og uppköst
- kviðverkir
- lystarleysi
- dökkleitt þvag.

➔ **Láttu lækninn vita eins fljótt og unnt er** ef þú færð þessi einkenni.

Augnvandamál: Bólga í sjónhimnu í afturhluta augans, sem getur valdið þokusýn (*dílabjúgur*), getur verið vandamál hjá fólki með sykursýki. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur dílabjúgur komið fram eða versnað hjá fólki sem tekur Avandia og sambærileg lyf.

➔ **Ráðfærðu þig við lækninn** ef þú hefur áhyggjur af sjóninni.

Beinbrot: Beinbrot geta komið fyrir hjá fólki með sykursýki. Líkurnar á beinbrotum geta verið meiri hjá fólki, einkum konum sem taka Avandia í meira en eitt ár. Algengust eru brot á fótum, höndum og handleggjum.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- Brjóstverkur (*hjartaöng*)
- Beinbrot
- Fækkun blóðfrumna (*blóðleysi*)
- Væg kólesterólhækkun í blóði, aukið magn fitu í blóðinu
- Þyngdaraukning, aukin matarlyst
- Hægðatregða
- Þroti (*bjúgur*) vegna vökvasöfnunar.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 1.000** einstaklingum:

- Vökvi í lungum (*lungnabjúgur*) sem veður mæði
- Hjartabilun
- Þroti í afturhluta augans (*dílabjúgur*)
- Lifrin starfar ekki eins vel og hún ætti að gera (*hækkun lifrarensíma*).

Aukaverkanir sem örsjaldan koma fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 10.000** einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð
- Skyndileg og veruleg þyngdaraukning vegna vökvasöfnunar.

Ef þú færð aukaverkanir

➔ **Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita** ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA AVANDIA

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Avandia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki á að fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Spyrðu lyfjafræðing hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þessar aðgerðir eru til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Avandia

Virka efnið er rósíglítazón. Avandia töflur eru til í mismunandi styrkleikum. Hver tafla inniheldur ýmist: 2 mg, 4 mg eða 8 mg af rósíglítazóni.

Önnur innihaldsefni eru: natríumsterkjuglýkólat (gerð A), hýprómellósi, hýprómellósi 6cP, örkristallaður sellulósi, laktósaeynhýdrat, magnesíumsterat, títantvíoxíð (E171), makrógól 3000, glýserólþríasetat og rautt járnnoxíð (E172). 4 mg töflur innihalda einnig hreinsað talkúm og gult járnnoxíð (E172).

Útlit Avandia og pakkningastærð

Avandia 2 mg töflur eru bleikar og merktar „GSK“ á annarri hliðinni og „2“ á hinn. Töflurnar eru í þynnupakkningum með 56, 112, 168 eða 180 filmuhúðuðum töflum eða 56 filmuhúðaðar töflur í stakskammta umbúðum.

Avandia 4 mg töflur eru appelsínugular, merktar „GSK“ á annarri hliðinni og „4“ á hinn. Töflurnar eru í þynnupakkningum með 7, 28, 56, 84, 90 eða 112 filmuhúðuðum töflum eða 56 filmuhúðaðar töflur í stakskammta umbúðum.

Avandia 8 mg töflur eru rauðbrúnar, merktar „GSK“ á annarri hliðinni og „8“ á hinn. Töflurnar eru í þynnupakkningum með 7, 28, 84, 90 eða 112 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er vist að allar pakkningastærðir eða styrkleikar taflna séu markaðssettir.

Markaðsleyfishafi: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Bretland.

Framleiðandi: Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Frakkland.

eða

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi