

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 1 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 1 mg rosiglitasooni (rosiglitasoonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 390 mg metformiini vabale alusele).

Abiained:

Iga tablett sisaldab laktoosi (ligikaudu 6 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased polümeerikattega tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „1/500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AVANDAMET on näidustatud II tüüpi diabeedi raviks, eriti ülekaalulistel patsientidel:

- kellel suukaudse metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.
- suukaudse kolmikravina kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga patsientidel, kellel hoolimata suukaudsest kaksikravist metformiini ja sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

AVANDAMET'i tavaline algannus on 4 mg rosiglitasooni ja 2000 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevas.

Rosiglitasooni annust võib 8 nädala pärast suurendada 8 mg-ni ööpäevas, kui esineb vajadus veresuhkru sisalduse täiendava vähendamise järele. AVANDAMET'i maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 8 mg rosiglitasooni pluss 2000 mg metformiinvesinikkloriidi.

AVANDAMET'i ööpäevane koguannus tuleb manustada kaheks annuseks jaotatuna.

Enne patsiendi üleminekut AVANDAMET'ile võib kaaluda rosiglitasooni annuse tiitrimist (lisatuna optimaalses annuses metformiinravile).

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut metformiini monoteraapialt AVANDAMET'i kasutamisele.

AVANDAMET'i manustamine söögikorra ajal või vahetult pärast sööki aitab vähendada metformiiniga seotud seedetrakti häireid.

Suukaudne kolmikravi (rosiglitasoon, metformiin ja sulfonüüluurea) (vt lõik 4.4)

- Metformiini ja sulfonüüluurea derivaati kasutavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET-ravi alustada rosiglitasooni annusega 4 mg ööpäevas ja metformiini annusega,

- mis asendab juba kasutatava annuse. Rosiglitasoonkomponendi annuse suurendamisel 8 mg-ni ööpäevas peab olema ettevaatlik ning sellele peab eelnema vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete tekkeriski kliiniline hindamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Suukaudset kolmikravi saavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET asendada juba kasutatavad rosiglitasooni ja metformiini annused.

Vajadusel võib AVANDAMET'i kasutada suukaudse kaksik- või kolmikravi raames samaaegselt kasutatud rosiglitasooni ja metformiini asendamiseks, et lihtsustada ravi.

Eakad patsiendid

Kuna metformiini eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, tuleb regulaarselt kontrollida AVANDAMET'i kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

AVANDAMET'i ei tohi kasutada neerupuudulikkuse või neerufunktsiooni häirega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniin kliirens < 70 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed ja noorukid

AVANDAMET'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu selle vanusegrupi kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

AVANDAMET on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus rosiglitasooni, metformiinvesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- südamepuudulikkus või selle esinemine anamneesis (New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) I – IV klass);
- äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia, NSTEMI ja STEMI) (vt lõik 4.4)
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus;
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt;
 - šokk;
- maksafunktsiooni häire;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.4);
- diabeetiline ketoatsidoos või diabeetiline prekooma;
- neerupuudulikkus või neerufunktsiooni häire: seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniin kliirens < 70 ml/min (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon;
 - raskekujuline infektsioon;
 - šokk;
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harva esinev, kuid tõsine ainevahetushäire, mis võib olla tingitud metformiini kuhjumisest. Metformiini kasutavatel patsientidel kirjeldatud laktatsidoos on esinenud peamiselt väljendunud neerupuudulikkusega diabeedihaigetel. Laktatsidoosi esinemissagedust saab ja tuleb vähendada, hinnates kaasuvaid riskifaktoreid nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline nälgu, liigne alkoholi tarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoos:

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline hingeldus, kõhuvalu ja hüpothermia, millele järgneb kooma. Diagnostilised laboratoorsed näitajad on vere pH langus, vere laktaadisaldus üle 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Kui esineb metaboolse atsidoosi kahtlus, tuleb ravi katkestada ja patsient otsekohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb regulaarselt määrata seerumi kreatiniinisaldust:

- vähemalt kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on normivahemiku ülempiiril, ning samuti eakatel patsientidel;

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni häiret. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase preparaadiga ravi alustamisel.

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Tiasolidiindioonid võivad põhjustada vedelikupeetust, mille tagajärjel võivad süveneda või avalduda kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomid. Rosiglitason võib põhjustada annusest sõltuvat vedelikupeetust. Vedelikupeetuse võimalikku rolli kehakaalu suurenemises tuleb hinnata individuaalselt, kuna vedelikupeetus on väga harvadel juhtudel põhjustanud kiiret ja liigset kehakaalu tõusu. Kõiki patsiente (eriti neid, kes saavad samaaegset ravi insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga, kellel on risk südamepuudulikkuse tekkeks või vähenenud südameserv) tuleb jälgida vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete, sealhulgas kehakaalu tõusu ja südamepuudulikkuse suhtes. Südamefunktsiooni häirete tekkimisel tuleb AVANDAMET ära jätta.

AVANDAMET'i kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga võib olla seotud suurenenud riskiga vedelikupeetuse ja südamepuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.8). Otsus, kas alustada AVANDAMET'i kasutamist kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga, peab hõlmama muude ravivõimaluste kaalumist. Patsiendi sagedasem jälgimine on soovitatav juhul, kui AVANDAMET'i kasutatakse kombinatsioonis eriti insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga.

Südamepuudulikkust on sagedamini täheldatud ka patsientidel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus; turseid ja südamepuudulikkust on sagedamini kirjeldatud ka eakatel patsientidel ja kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral. Ettevaatlik peab olema üle 75-aastaste patsientide ravimisel, kuna selle vanuserühma ravikogemus on vähene. Kuna mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide, insuliini ja rosiglitasoni kasutamist seostatakse kõiki vedelikupeetusega, võib nende koosmanustamisel suurened tursete tekke oht.

Kombinatsioon insuliiniga

Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilistes uuringutes, kui rosiglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga. Insuliini ja rosiglitasoni seostatakse mõlemat vedelikupeetuse tekkega, nende samaaegsel manustamisel võib suurened tursete ja südame isheemiatõve tekkerisk. Insuliini tohib rosiglitasonravile lisada ainult erandjuhtudel ja hoolika järelevalve all.

Müokardi isheemia

42 lühiajalise kliinilise uuringu ühendandmete retrospektiivne analüüs viitab sellele, et rosiglitasonravi võib seostada müokardi isheemia juhtude suurenenud riskiga. Siiski on olemasolevad andmed tervikuna südame isheemia riski osas ebaselged (vt lõik 4.8). Südame isheemiatõve ja/või perifeersete arterite haigusega patsientide kohta on kliinilistest uuringutest saadud vähe andmeid. Seetõttu ei soovitata nendel patsientidel, eriti müokardi isheemia nähtudega haigetel, ettevaatusabinõuna rosiglitasoni kasutada.

Äge koronaarsündroom (ÄKS)

Rosiglitasoni kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole ägeda koronaarsündroomiga patsiente uuritud. Arvestades südamepuudulikkuse võimalikku teket nendel patsientidel, ei tohi ägeda

koronaarsündroomiga patsientidel rosiglitasonravi alustada ning selle kasutamine tuleb ägeda faasi ajal katkestada (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kontroll

Rosiglitasoni müügiletuleku järgselt on harvadel juhtudel kirjeldatud hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid (vt lõik 4.8). Rosiglitasoni kasutamiskogemus on vähene patsientidel, kellel on suurenenud maksaensüümide aktiivsus (ALAT > 2,5x kõrgem normivahemiku ülempiirist). Seetõttu tuleb maksaensüümide aktiivsust kontrollida kõikidel patsientidel enne AVANDAMET-ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt vastavalt arsti otsusele. Ravi AVANDAMET'iga ei tohi alustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemise (ALAT > 2,5x kõrgem normivahemiku ülempiirist) või muude maksahaiguse tunnuste esinemisel. Kui ALAT tase tõuseb AVANDAMET-ravi ajal > 3x kõrgemale normivahemiku ülempiirist, tuleb seda võimalikult peatselt uuesti kontrollida. Kui ALAT tase püsib kõrge (> 3x normivahemiku ülempiirist), tuleb ravi ära jätta. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid (ebaselge põhjusega iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin), tuleb kontrollida maksaensüümide aktiivsust. Ravi jätkamise üle otsustamisel lähtub arst laboratoorsete analüüside tulemustest. Kui täheldatakse ikterust, tuleb ravi lõpetada.

Silma kahjustused

Müügiloa saamise järgselt on tiasolidiindioonide (sh rosiglitasoni) kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest, millega kaasneb nägemisteravuse langus. Paljudel neist patsientidest esinesid samaaegselt perifeersed tursed. Ei ole selge, kas rosiglitasoni ja maakula turse vahel esineb otsene seos või mitte, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema teadlikud maakula turse tekkevõimalusest, kui patsiendid kirjeldavad nägemisteravuse muutusi, ning kaaluda tuleb suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Kehakaalu suurenemine

Rosiglitasoni kliinilistes uuringutes täheldati annusega seotud kehakaalu suurenemist, mis oli suurem insuliiniga kombineeritud ravi korral. Seetõttu tuleb kehakaalu hoolikalt jälgida, võttes arvesse, et see võib olla tingitud vedelikupeetusest, mis võib olla seotud südamepuudulikkusega.

Aneemia

Rosiglitasonravi võib põhjustada annusega seotud hemoglobiinitaseme langust. Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist madal hemoglobiinitase, on AVANDAMET-ravi ajal suurenenud risk aneemia tekkeks.

Hüopoglükeemia

Patsientidel, kes saavad AVANDAMET'i kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga, võib olla oht annusega seotud hüopoglükeemia tekkeks. Vajalikuks võib osutada patsiendi sagedasem jälgimine ja samaaegselt kasutatava ravimi annuse vähendamine.

Operatsioon

Kuna AVANDAMET sisaldab metformiinvesinikkloriidi, tuleb ravi katkestada 48 tundi enne plaanilist operatsiooni üldanesteesias ning seda ei tohi tavaliselt uuesti alustada enne 48 tunni möödumist operatsioonist.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogiliste uuringute ajal võib põhjustada neerupuudulikkust. Metformiinisalduse tõttu tuleb AVANDAMET ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne (vt lõik 4.5).

Luu kahjustused

Pikaajalised uuringud on näidanud luumurdude esinemissageduse suurenemist patsientidel, eriti naispatsientidel, kes said rosiglitasoni (vt lõik 4.8). Suurem osa murdudest esines ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades. Sellist esinemissageduse suurenemist täheldati naistel pärast esimest

raviaastat ja see jäi püsima pika-ajalise ravi käigus. Luumurruriskiga tuleb arvestada patsientide (eriti naispatsientide) puhul, kes saavad ravi rosiglitasooniga.

Muud ettevaatusabinõud

Kliinilistes uuringutes on rosiglitasoonravi saanud premenopausaalsed naised. Kuigi prekliinilistes uuringutes ilmnesid hormonaalsed häired (vt lõik 5.3), ei ole menstruaaltsükli häiretega seotud olulisi kõrvaltoimeid täheldatud. Insuliinitundlikkuse paranemise tulemusena võib uuesti tekkida ovulatsioon, mis on puudunud insuliiniresistentsuse tõttu. Patsiendid peavad olema teadlikud rasestumise ohust (vt lõik 4.6).

AVANDAMET'i tuleb ettevaatusega kasutada koos CYP2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiili) või indutseerijatega (nt rifampitsiiniga), kuna need mõjutavad rosiglitasooni farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Peale selle tuleb AVANDAMET'i ettevaatusega kasutada koos katioonaktiivsete ravimitega, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), sest need mõjutavad metformiini farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Hoolega peab jälgima veresuhkru taset. Kaaluda tuleb AVANDAMET'i annuse korregerimist soovitatud annusevahemiku piirides või diabeedi ravi muutmist.

Kõik patsiendid peavad jätkama dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama energiapiirangutega dieeti.

Regulaarselt tuleb teha diabeedi jälgimiseks vajalikke laboratoorseid analüüse.

AVANDAMET tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi neid manustada patsientidele, kellel esineb pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AVANDAMET'iga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud, ent selles sisalduvate toimeainete kooskasutamisel kliiniliste uuringute raames ja kliinilises praktikas ei ole ilmnenud ootamatuid koostoimeid. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni AVANDAMET'i koostisse kuuluvate toimeainete (rosiglitasooni ja metformiini) kohta.

Metformiinisalduse tõttu on ägeda alkoholimürgistuse korral (eriti kaasuva nälguse, alatoitumuse või maksapuudulikkuse puhul) suurenenud oht laktatsidoosi tekkeks (vt lõik 4.4). Hoiduda tuleb alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimipreparaatide kasutamisest.

Katioonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimet suurenes metformiini süsteemse ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korregerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

In vitro uuringud on näidanud, et rosiglitasoon metaboliseeritakse peamiselt CYP2C8 ning vaid vähesel määral CYP2C9 poolt.

Rosiglitasooni manustamine koos gemfibrosiiliga (CYP2C8 inhibiitor) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni kahekordse suurenemiseni. Kuna suurenedes võib annusega seotud kõrvaltoimete tekke oht, võib vajalikuks osutuda rosiglitasooni annuse vähendamine. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni manustamine koos rifampitsiiniga (CYP2C8 indutseerija) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni 66% vähenemiseni. Ei saa välistada ka teiste indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali, naistepuna) toimet rosiglitasooni ekspositsioonile. Rosiglitasooni annus võib vajada suurendamist. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 substraatide või inhibiitoritega ei ole oodata.

Rosiglitasooni samaaegne manustamine koos suukaudsete diabeediravimite glibenklamiidi ja akarboosiga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Kliiniliselt olulisi koostoimeid digoksiini, CYP2C9 substraadi varfariini ega CYP3A4 substraatide nifedipiini, etünüülöstradiooli või noretindrooniga ei ole täheldatud.

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada neerupuudulikkust, mille tagajärjeks on metformiini kuhjumine ja laktatsidoosi oht. Metformiini tuleb ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne.

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeediravimi annust korrigeerida.

AKE inhibiitorite toimetel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeediravimi annust korrigeerida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Prekliinilised või kliinilised andmed AVANDAMET'i kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal puuduvad.

Rosiglitasoon läbib inimese platsentat ja on määratav loote kudedes. Rosiglitasooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi AVANDAMET'iga lõpetada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Nii rosiglitasooni kui metformiini on leitud katseloomade piimas. Ei ole teada, kas rinnaga toitmisel jõuab ravim lapseni. Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i kasutada ka rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AVANDAMET ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed toodud AVANDAMET'i komponentide kohta eraldi. Kõrvaltoime tuuakse fikseeritud annuste kombinatsiooni kohta eraldi välja ainult juhul, kui seda ei ole täheldatud AVANDAMET'i kummagi komponendi kasutamisel või kui selle esinemissagedus oli suurem kui üksikkomponendi puhul.

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kateooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kateooriad ei arvesta muid tegureid, sh erinevat uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliiniliste uuringute põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kateooriad ei pruugi peegeldada igapäevases kliinilises praktikas täheldatavat kõrvaltoimete esinemissagedust. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$, sealhulgas üksikjuhud).

AVANDAMET

Topeltpimeuuringutest saadud andmed kinnitavad, et koosmanustatud rosiglitasooni ja metformiini ohutusprofiil on sarnane kahe ravimi kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga. AVANDAMET'i puhul saadud andmed on samuti kooskõlas selle kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga.

Kliinilise uuringu andmed (insuliini lisamine AVANDAMET-ravile)

Ühes uuringus (n=322), kus insuliin lisati kasutatavale AVANDAMET-ravile, ei täheldatud uusi kõrvaltoimeid sagedamini kui neid, mida on juba kirjeldatud AVANDAMET'i või rosiglitasooni sisaldavate kombineeritud raviskeemide puhul.

Ent AVANDAMET'i kasutamisel kombinatsioonis insuliiniga suureneb nii vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete kui hüpoglükeemia tekkerisk.

Rosiglitasoon

Kliiniliste uuringute andmed

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei kajasta muid tegureid, sh erinevat uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid.

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimeid täheldati enam kui 5000 patsiendi kaasatusega kliiniliste uuringute ülevaates, kus patsiente raviti rosiglitasooniga. Iga organsüsteemi klassi rosiglitasooni monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis tõsiduse vähenemise järjekorras. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes täheldatud rosiglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus raviskeemi järgi		
	Rosiglitasooni monoterapia	Rosiglitasoon koos metformiiniga	Rosiglitasoon koos metformiini ja sulfonüüluureaga
Vere ja lümfisüsteemi häired			
aneemia	Sage	Sage	Sage
granulotsütopeenia			Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
hüperkolesteroleemia ¹	Sage	Sage	Sage
hüpertriglütserideemia	Sage		
hüperlipideemia	Sage	Sage	Sage
kehakaalu suurenemine	Sage	Sage	Sage
söögiisu suurenemine	Sage		
hüpoglükeemia		Sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired			
pearinglus*		Sage	
peavalu*			Sage
Südame häired			
südamepuudulikkus ²		Sage	Sage
südame isheemia ^{3*}	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti häired			
kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurrud ⁴	Sage	Sage	Sage
lihasvalu*			Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed	Sage	Sage	Väga sage

*Kliiniliste uuringute platseebogrupist saadud andmete põhjal on nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooria „sage“.

¹ Hüperkolesteroleemiat kirjeldati kuni 5,3% rosiglitasooni (monoterapia, suukaudse kaksik- või kolmikravina) saanud patsientidest. Pikaajalistes uuringutes seostati üldkolesterooli sisalduse suurenemist nii LDLc kui HDLc taseme tõusuga, kuid üldkolesterooli:HDLc suhe ei muutunud või paranes. Üldiselt oli see suurenemine kerge või mõõdukas ning ei vajanud enamasti ravi katkestamist.

² Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud rosiglitasooni lisamisel sulfonüüluurea derivaati sisaldavatele raviskeemidele (kaksik- või kolmikravina) ning see oli suurem rosiglitasooni 8 mg kui 4 mg annuse puhul (ööpäevane koguanus). Suures topeltpimeuuringus oli suukaudse kolmikravi puhul südamepuudulikkuse esinemissagedus 1,4% võrreldes 0,4%-ga metformiini pluss sulfonüüluurea kaksikravi puhul. Südamepuudulikkuse esinemissagedus kombineeritud ravi puhul insuliiniga (rosiglitasooni lisamisel insuliinravile) oli 2,4% võrreldes 1,1%-ga ainult insuliini puhul.

Platseebokontrolliga üheaastases uuringus, kus osalesid kongestiivse südamepuudulikkusega (NYHA I-II klass) patsiendid, tekkis südamepuudulikkuse süvenemine või võimalik süvenemine 6,4% rosiglitasooniga ravitud ja 3,5% platseebot saanud patsientidest.

³ 42 lühiajalise kliinilise uuringu kombineeritud andmete retrospektiivse analüüsi põhjal oli südame isheemiaga tüüpiliselt seotud tüsistuste üldine esinemissagedus suurem rosiglitasooni sisaldavate raviskeemide puhul: 2,00% versus 1,53% kombineeritud aktiivsete ja platseebo võrdluspreparaatide puhul [riskisuhe (HR) 1,30 (95% usaldusintervall (CI) 1,004...1,69)]. Selle retrospektiivse analüüsi ajakohastamisel täiendavalt 10 uuringuga, mis vastasid kaasamise kriteeriumitele, kuid ei olnud algse analüüsi tegemise ajal saadaval, ei esinenud rosiglitasooni sisaldavates ravirežiimides statistiliselt olulist erinevust tüüpiliste südame isheemiaga seotud juhtude üldise esinemissageduse osas, 2,21% võrreldes kombineeritud aktiivsete võrdlusravimite ja platseeboga, 2,08% [HR 1,098 (95% CI 0,809...1,354)]. Kardiovaskulaarse lõpptulemuse prospektiivses uuringus (keskmine jälgimisaeg 5,5 aastat) oli kardiovaskulaarsete juhtude või hospitaliseerimiste esmane tulemusnäitaja rosiglitasooni ja aktiivse võrdlusravimi grupis sarnane [HR 0,99 (95% CI 0,85...1,16)].

Kaks teist pikaajalist prospektiivset randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut (9620 patsienti, uuringu kestvus >3 aastat), mis võrdlesid rosiglitasooni mõnede teiste heakskiidetud suukaudsete diabeedivastaste ravimite või platseeboga, ei ole potentsiaalset kardiaalse isheemia riski kinnitanud ega välistanud. Tervikuna ei ole olemasolevad andmed kardiaalse isheemia riski kohta lõplikud.

⁴ Pikaajalised uuringud näitavad rosiglitasooni kasutataval patsientidel, eriti naispatsientidel, luumurdude suurenenud esinemissagedust. Monoteraapia uuringus oli naistel luumurdude esinemissagedus rosiglitasooniga 9,3% (2,7 patsienti 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes metformiiniga – 5,1% (1,5 patsienti 100 patsiendiaasta kohta) või glibenklamiidiga – 3,5% (1,3 patsienti 100 patsiendiaasta kohta). Teises pikaajalises uuringus oli luumurdude esinemissagedus suurem rosiglitasooni kombineeritud grupis võrreldes aktiivse kontrollgrupiga [8,3% vs 5,3%, riskide suhe 1,57 (95% CI 1,26...1,97)]. Luumurdude risk oli naistel kõrgem sarnaselt kontrollgrupile [11,5% vs 6,3%, riskide suhe 1,82 (95% CI 1,37...2,41)], kui meestel sarnaselt kontrollgrupile [5,3% vs 4,3%, riskide suhe 1,23 (95% CI 0,85...1,77)]. Selgitamaks, kas meestel on luumurdude risk suurenenud pärast pikema-ajalist jälgimisperioodi, on vajalikud täiendavad andmed. Enamus luumurdudest ilmnes ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni kliinilistes topeltpimeuuringutes oli ALAT aktiivsuse suurenemise (> 3x normivahemiku ülempiirist) esinemissagedus võrdne platseeboga (0,2%) ning väiksem kui aktiivsete võrdlusravimite metformiini/sulfonüüluurea derivaatide puhul (0,5%). Kõigi maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli igas ravigrupis <1,5% ja sarnane platseeboga.

Müügiloa saamise järgsed andmed

Lisaks kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetele on tabelis 2 toodud kõrvaltoimeid täheldatud rosiglitasooni müügiloa saamise järgselt.

Tabel 2. Rosiglitasoni müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
kiire ja liigne kehakaalu suurenemine	Väga harv
Immuunsüsteemi häired (vt Naha ja nahaaluskoe kahjustused)	
anafülaktiline reaktsioon	Väga harv
Silma kahjustused	
maakula turse	Harv
Südame häired	
kongestiivne südamepuudulikkus/kopsuturse	Harv
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häire, mille tunnuseks on peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ⁵	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt Immuunsüsteemi häired)	
angioödeem	Väga harv
nahareaktsioonid (nt urtikaaria, sügelus, lööve)	Väga harv

⁵ Harva on kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid. Väga harvad juhud on lõppenud surmaga.

Metformiin

Kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgsed andmed

Tabelis 3 on kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes ja müügiloo saamise järgselt kirjeldatud metformiini kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	
seedetrakti sümptomid ⁶	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	
laktatsidoos	Väga harv
vitamiin B12 vaegus ⁷	Väga harv
Närvisüsteemi häired	
metallimaitse suus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häired	Väga harv
hepatiit	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
urtikaaria	Väga harv
erüteem	Väga harv
sügelus	Väga harv

⁶ Seedetrakti sümptomeid nagu iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja isutust esineb sagedamini ravi alguses ja need taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

⁷ Pikaajalist metformiinravi on seostatud vitamiin B12 vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B12 vaegust (nt megaloblastiline aneemia).

4.9 Üleannustamine

AVANDAMET'i üleannustamisest ei ole teatatud.

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

Metformiini suur üleannustamine (või laktatsidoosi kaasuvate riskide esinemine) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis vajab erakorralist ravi haiglas.

Üleannustamise korral soovitatakse rakendada sobivat toetavat ravi, mille määrab patsiendi kliiniline seisund. Hemodialüüs on efektiivseim meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist, kuid rosiglitason seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD03

AVANDAMET sisaldab kahte diabeedivastast ainet, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv rosiglitasonmaleaat ja biguaanide rühma kuuluv

metformiinvesinikkloriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja biguaaniidid vähendavad endogeenset glükoosi produktsiooni maksas.

Rosiglitason

Rosiglitason on selektiivne nukleaarse PPAR γ (peroksisomaalne proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) retseptori agonist ning kuulub diabeedivastaste ravimite tiasolidiindioonide rühma.

Rosiglitason langetab veresuhkru taset, vähendades insuliiniresistentsust rasvkoos, skeletilihases ja maksas.

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

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

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

Kooskõlas toimemehhanismiga vähenes rosiglitasoni ja metformiini kombinatsiooni kasutamisel insuliiniresistentsus ja paranes pankrease β -rakkude funktsioon. Veresuhkru kontrolli paranemine oli seotud ka vabade rasvhapete olulise vähenemisega. Erinevate, kuid teineteist täiendavate toimemehhanismide tulemusena oli kombineeritud ravi (rosiglitason + metformiin) aditiivne toime veresuhkru kontrollile II tüüpi diabeediga patsientidel.

Maksimaalse 3-aastase kestusega uuringutes, kus rosiglitasoni manustati suukaudse kaksikravina kombinatsioonis metformiiniga üks või kaks korda päevas, ilmnes veresuhkru kontrolli (tühja kõhu veresuhkru tase ja HbA_{1c}) püsiv paranemine. Enam väljendunud veresuhkru taset langetavat toimet täheldati ülekaalulistel patsientidel. Kuna vastavat uuringut ei ole läbi viidud, ei ole ka rosiglitasonravist tingitud veresuhkru kontrolli paranemise pikaajalisi kasulikke toimeid tõestatud.

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 24-nädalase kestusega kliinilises uuringus (rosiglitason kuni 8 mg ööpäevas või metformiin kuni 2000 mg ööpäevas) osales 197 II tüüpi diabeediga last (vanuses 10...17 aastat). HbA_{1c} statistiliselt olulist paranemist algväärtusest täheldati ainult metformiini grupis. Rosiglitasoni puhul ei õnnestunud tõestada samaväärsust metformiiniga. Rosiglitasonravi järgselt ei täheldatud lastel uusi ohutusprobleeme võrreldes II tüüpi diabeediga täiskasvanutega. Laste kohta puuduvad pikaajalised ohutuse ja efektiivsuse andmed.

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

iga ravimi teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga, kaasa arvatud jätkuv kaalutõus rosiglitasooni puhul. Lisaks täheldati rosiglitasooni saanud naistel luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

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

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

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

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

Rosiglitasooni (321/2220) ja aktiivse kontrolli (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85...1,16) vahel ei täheldatud mingeid erinevusi määratud esmaste tulemusnäitajate juhtude arvus, mis vastas eelnevalt sätestatud mitte-halvemuse kriteeriumile 1,20 (mitte-halvemuse näitaja $p=0,02$). Peamiste teiste tulemusnäitajate osas olid HR ja CI järgmised: kõikidest põhjustest tingitud suremus (HR 0,86, CI 0,68...1,08), tõsised südame kõrvaltoimed (MACE - Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskulaarne surm, äge müokardiinfarkt, insult) (HR 0,93, CI 0,74...1,15), kardiovaskulaarne surm (HR 0,84, CI 0,59...1,18), äge müokardiinfarkt (HR 1,14, CI 0,80...1,63) ja insult (HR 0,72, CI 0,49...1,06). Ala-uuringus ei olnud lisatud rosiglitasooniga kaksikravi 18ndal kuul HbA1c vähendamisel halvem sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonist. Randomiseeritud topelt-kombinatsioonravi tulemuste lõpp-analüüsis 5ndal aastal täheldati patsientidel, kelle ravis lisati metformiinile rosiglitasoon, HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,14% algväärtusest, võrreldes 0,17% suurenemisega patsientidel, kes said sulfonüüluureale lisaks metformiini ($p<0,0001$ ravitulemuste erinevus). HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,24% täheldati patsientidel, kes said rosiglitasooni lisatuna sulfonüüluureale võrreldes HbA1c vähenemisega 0,10% patsientidel, kes said metformiini lisatuna sulfonüüluureale, ($p<0,0083$ ravi erinevus). Rosiglitasooni sisaldavas ravirühmas oli võrreldes aktiivse kontrollrühmaga märkimisväärselt tõusnud südamepuudulikkuse (letaalse ja mitte-letaalse) (HR 2,10, CI 1,35...3,27) ja luumurdude (Risk Ratio 1,57, CI 1,26...1,97) esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kardiovaskulaarse jälgimisperioodi jooksul katkestas ravi 564 patsienti, mis teeb 12,3% rosiglitasooni rühma patsientidest ja 13% kontrollrühma patsientidest; moodustades 7,2% patsiendi-aastatest kaotatud kardiovaskulaarsete juhtude jälgimisperioodis ja 2,0% patsiendi-aastatest kaotatud kõikidest põhjustest tingitud suremuse jälgimisperioodis.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalselt kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimet mehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiinigrupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVANDAMET

Imendumine

Statistiliselt olulist erinevust rosiglitasooni ja metformiini imendumise osas AVANDAMET tablettist ning rosiglitasoonmaleaadi ja metformiinvesinikkloriidi tablettidest ei leitud.

AVANDAMET'i manustamisel tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud toit rosiglitasooni või metformiini AUC-d. Täis kõhuga manustamisel vähenes C_{max} (22% rosiglitasooni ja 15% metformiini puhul) ja hilines t_{max} (umbes 1,5 t rosiglitasooni ja 0,5 t metformiini puhul). Sellist toidu mõju ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Järgnev informatsioon puudutab AVANDAMET'i üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Rosiglitasoon

Imendumine

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

Rosiglitasooni manustamisel koos toiduga ei muutunud kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samas täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähest langust (umbes 20...28% võrra) ja selle saavutamise aja pikenemist (umbes 1,75 t võrra) võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei olnud kliiniliselt olulised ning seetõttu ei pea rosiglitasooni manustama kindlal kellaajal söögiaegadest sõltuvalt. Rosiglitasooni imendumist ei mõjuta mao pH-taseme tõus.

Jaotumine

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

Metabolism

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

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

Kuna rosiglitason ei pärsi *in vitro* oluliselt CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A või 4A, on vähe tõenäoline oluliste metabolismipõhiste koostoimete teke nende P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate substantsidega. Rosiglitason pärssis *in vitro* mõõdukalt CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ja vähesel määral CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (vt lõik 4.5). *In vivo* koostoimeuuring varfariiniga näitas, et rosiglitasonil puuduvad koostoimed CYP2C9 substraatidega *in vivo*.

Eritumine

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

Patsientide erigrupid

Sugu. Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud rosiglitasoni farmakokineetika märkimisväärsed erinevusi meeste ja naiste vahel.

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

Lapsed ja noorukid: Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 96 lapspatsienti vanuses 10...18 aastat ja kehakaaluga 35...178 kg, näitas sarnast keskmist CL/F (kliirens) lastel ja täiskasvanutel. Individuaalsed CL/F väärtused oli lastel samas vahemikus nagu individuaalsed täiskasvanutelt saadud andmed. Lastel tundus CL/F mitte sõltuvat vanusest, kuid oli kiirem suurema kehakaalu puhul.

Maksapuudulikkus. Keskmise raskusega (Child-Pugh B) maksapuudulikkusega tsirroosipatsientidel olid valkudega seondumata ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC 2...3 korda kõrgemad kui tervetel. Patsientide vahelised erinevused olid suured (7-kordne erinevus seondumata ravimi AUC osas).

Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsi saavatel patsientidel ei ole rosiglitasoni farmakokineetika kliiniliselt olulisel määral muutunud.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus u 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb

üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikened 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala on 63...276 l.

Metabolism

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudsel annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniinikliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

AVANDAMET[®]is sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis teostati rosiglitasooni või metformiiniga eraldi.

Rosiglitason

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

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

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

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole viidanud metformiini kahjulikule toimele inimese suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumglükolaattärklis
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat

Kilekate:

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud blistrid (PVC/PVdC/alumiinium). Pakendis 28, 56, 112, 336 või 360 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/001-003
EU/1/03/258/015
EU/1/03/258/019

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2003
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasooni (rosiglitasoonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 390 mg metformiini vabale alusele).

Abiained:

Iga tablett sisaldab laktoosi (ligikaudu 11 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kahvatupunased polümeerikattega tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „2/500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AVANDAMET on näidustatud II tüüpi diabeedi raviks, eriti ülekaalulistel patsientidel:

- kellel suukaudse metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.
- suukaudse kolmikravina kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga patsientidel, kellel hoolimata suukaudsest kaksikravist metformiini ja sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

AVANDAMET'i tavaline algannus on 4 mg rosiglitasooni ja 2000 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevas.

Rosiglitasooni annust võib 8 nädala pärast suurendada 8 mg-ni ööpäevas, kui esineb vajadus veresuhkru sisalduse täiendava vähendamise järele. AVANDAMET'i maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 8 mg rosiglitasooni pluss 2000 mg metformiinvesinikkloriidi.

AVANDAMET'i ööpäevane koguannus tuleb manustada kaheks annuseks jaotatuna.

Enne patsiendi üleminekut AVANDAMET'ile võib kaaluda rosiglitasooni annuse tiitrimist (lisatuna optimaalses annuses metformiinravile).

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut metformiini monoteraapialt AVANDAMET'i kasutamisele.

AVANDAMET'i manustamine söögikorra ajal või vahetult pärast sööki aitab vähendada metformiiniga seotud seedetrakti häireid.

Suukaudne kolmikravi (rosiglitasoon, metformiin ja sulfonüüluurea) (vt lõik 4.4)

- Metformiini ja sulfonüüluurea derivaati kasutavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET-ravi alustada rosiglitasooni annusega 4 mg ööpäevas ja metformiini annusega,

mis asendab juba kasutatava annuse. Rosiglitasonkomponendi annuse suurendamisel 8 mg-ni ööpäevas peab olema ettevaatlik ning sellele peab eelnema vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete tekkeriski kliiniline hindamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

- Suukaudset kolmikravi saavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET asendada juba kasutatavad rosiglitasoni ja metformiini annused.

Vajadusel võib AVANDAMET'i kasutada suukaudse kaksik- või kolmikravi raames samaaegselt kasutatud rosiglitasoni ja metformiini asendamiseks, et lihtsustada ravi.

Eakad patsiendid

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, tuleb regulaarselt kontrollida AVANDAMET'i kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

AVANDAMET'i ei tohi kasutada neerupuudulikkuse või neerufunktsiooni häirega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniiniklirens < 70 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed ja noorukid

AVANDAMET'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu selle vanusegrupi kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

AVANDAMET on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus rosiglitasoni, metformiinvesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- südamepuudulikkus või selle esinemine anamneesis (New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) I – IV klass);
- äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia, NSTEMI ja STEMI) (vt lõik 4.4)
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus;
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt;
 - šokk;
- maksafunktsiooni häire;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.4);
- diabeetiline ketoatsidoos või diabeetiline prekooma;
- neerupuudulikkus või neerufunktsiooni häire: seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniiniklirens < 70 ml/min (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon;
 - raskekujuline infektsioon;
 - šokk;
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harva esinev, kuid tõsine ainevahetushäire, mis võib olla tingitud metformiini kuhjumisest. Metformiini kasutataval patsientidel kirjeldatud laktatsidoos on esinenud peamiselt väljendunud neerupuudulikkusega diabeedihaigetel. Laktatsidoosi esinemissagedust saab ja tuleb vähendada, hinnates kaasuvaid riskifaktoreid nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline nälgas, liigne alkoholi tarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoos:

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline hingeldus, kõhuvalu ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Diagnostilised laboratoorsed näitajad on vere pH langus, vere laktaadisaldus üle 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Kui esineb metaboolse atsidoosi kahtlus, tuleb ravi katkestada ja patsient otsekohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb regulaarselt määrata seerumi kreatiniinisaldust:

- vähemalt kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on normivahemiku ülempiiril, ning samuti eakatel patsientidel;

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni häiret. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase preparaadiga ravi alustamisel.

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Tiasolidiindioonid võivad põhjustada vedelikupeetust, mille tagajärjel võivad süveneda või avalduda kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomid. Rosiglitason võib põhjustada annusest sõltuvat vedelikupeetust. Vedelikupeetuse võimalikku rolli kehakaalu suurenemises tuleb hinnata individuaalselt, kuna vedelikupeetus on väga harvadel juhtudel põhjustanud kiiret ja liigset kehakaalu tõusu. Kõiki patsiente (eriti neid, kes saavad samaaegset ravi insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga, kellel on risk südamepuudulikkuse tekkeks või vähenenud südameserv) tuleb jälgida vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete, sealhulgas kehakaalu tõusu ja südamepuudulikkuse suhtes. Südamefunktsiooni häirete tekkimisel tuleb AVANDAMET ära jätta.

AVANDAMET'i kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga võib olla seotud suurenenud riskiga vedelikupeetuse ja südamepuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.8). Otsus, kas alustada AVANDAMET'i kasutamist kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga, peab hõlmama muude ravivõimaluste kaalumist. Patsiendi sagedasem jälgimine on soovitatav juhul, kui AVANDAMET'i kasutatakse kombinatsioonis eriti insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga.

Südamepuudulikkust on sagedamini täheldatud ka patsientidel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus; turseid ja südamepuudulikkust on sagedamini kirjeldatud ka eakatel patsientidel ja kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral. Ettevaatlik peab olema üle 75-aastaste patsientide ravimisel, kuna selle vanuserühma ravikogemus on vähene. Kuna mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide, insuliini ja rosiglitasoni kasutamist seostatakse kõiki vedelikupeetusega, võib nende koosmanustamisel suurened tursete tekke oht.

Kombinatsioon insuliiniga

Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilistes uuringutes, kui rosiglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga. Insuliini ja rosiglitasoni seostatakse mõlemat vedelikupeetuse tekkega, nende samaaegsel manustamisel võib suurened tursete ja südame isheemiatõve tekkerisk. Insuliini tohib rosiglitasonravile lisada ainult erandjuhtudel ja hoolika järelevalve all.

Müokardi isheemia

42 lühiajalise kliinilise uuringu ühendandmete retrospektiivne analüüs viitab sellele, et rosiglitasonravi võib seostada müokardi isheemia juhtude suurenenud riskiga. Siiski on olemasolevad andmed tervikuna südame isheemia riski osas ebaselged (vt lõik 4.8). Südame isheemiatõve ja/või perifeersete arterite haigusega patsientide kohta on kliinilistest uuringutest saadud vähe andmeid. Seetõttu ei soovitata nendel patsientidel, eriti müokardi isheemia nähtudega haigetel, ettevaatusabinõuna rosiglitasoni kasutada.

Äge koronaarsündroom (ÄKS)

Rosiglitasoni kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole ägeda koronaarsündroomiga patsiente uuritud. Arvestades südamepuudulikkuse võimalikku teket nendel patsientidel, ei tohi ägeda

koronaarsündroomiga patsientidel rosiglitasoonravi alustada ning selle kasutamine tuleb ägeda faasi ajal katkestada (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kontroll

Rosiglitasooni müügiletuleku järgselt on harvadel juhtudel kirjeldatud hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid (vt lõik 4.8). Rosiglitasooni kasutamiskogemus on vähene patsientidel, kellel on suurenenud maksaensüümide aktiivsus (ALAT > 2,5x kõrgem normivahemiku ülempiirist). Seetõttu tuleb maksaensüümide aktiivsust kontrollida kõikidel patsientidel enne AVANDAMET-ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt vastavalt arsti otsusele. Ravi AVANDAMET'iga ei tohi alustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemise (ALAT > 2,5x kõrgem normivahemiku ülempiirist) või muude maksahaiguse tunnuste esinemisel. Kui ALAT tase tõuseb AVANDAMET-ravi ajal > 3x kõrgemale normivahemiku ülempiirist, tuleb seda võimalikult peatselt uuesti kontrollida. Kui ALAT tase püsib kõrge (> 3x normivahemiku ülempiirist), tuleb ravi ära jätta. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid (ebaselge põhjusega iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin), tuleb kontrollida maksaensüümide aktiivsust. Ravi jätkamise üle otsustamisel lähtub arst laboratoorsete analüüside tulemustest. Kui täheldatakse ikterust, tuleb ravi lõpetada.

Silma kahjustused

Müügiloa saamise järgselt on tiasolidiindioonide (sh rosiglitasooni) kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest, millega kaasneb nägemisteravuse langus. Paljudel neist patsientidest esinesid samaaegselt perifeersed tursed. Ei ole selge, kas rosiglitasooni ja maakula turse vahel esineb otsene seos või mitte, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema teadlikud maakula turse tekkevõimalusest, kui patsiendid kirjeldavad nägemisteravuse muutusi, ning kaaluda tuleb suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Kehakaalu suurenemine

Rosiglitasooni kliinilistes uuringutes täheldati annusega seotud kehakaalu suurenemist, mis oli suurem insuliiniga kombineeritud ravi korral. Seetõttu tuleb kehakaalu hoolikalt jälgida, võttes arvesse, et see võib olla tingitud vedelikupeetusest, mis võib olla seotud südamepuudulikkusega.

Aneemia

Rosiglitasoonravi võib põhjustada annusega seotud hemoglobiinitaseme langust. Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist madal hemoglobiinitase, on AVANDAMET-ravi ajal suurenenud risk aneemia tekkeks.

Hüopoglükeemia

Patsientidel, kes saavad AVANDAMET'i kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga, võib olla oht annusega seotud hüopoglükeemia tekkeks. Vajalikuks võib osutada patsiendi sagedasem jälgimine ja samaaegselt kasutatava ravimi annuse vähendamine.

Operatsioon

Kuna AVANDAMET sisaldab metformiinvesinikkloriidi, tuleb ravi katkestada 48 tundi enne plaanilist operatsiooni üldanesteesias ning seda ei tohi tavaliselt uuesti alustada enne 48 tunni möödumist operatsioonist.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogiliste uuringute ajal võib põhjustada neerupuudulikkust. Metformiinisalduse tõttu tuleb AVANDAMET ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne (vt lõik 4.5).

Luu kahjustused

Pikaajalised uuringud on näidanud luumurdude esinemissageduse suurenemist patsientidel, eriti naispatsientidel kes said rosiglitasooni (vt lõik 4.8). Suurem osa murdudest esines ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades. Sellist esinemissageduse suurenemist täheldati naistel pärast esimest

raviaastat ja see jäi püsima pika-ajalise ravi käigus. Luumurruriskiga tuleb arvestada patsientide (eriti naispatsientide) puhul, kes saavad ravi rosiglitasooniga.

Muud ettevaatusabinõud

Kliinilistes uuringutes on rosiglitasoonravi saanud premenopausaalsed naised. Kuigi prekliinilistes uuringutes ilmnesid hormonaalsed häired (vt lõik 5.3), ei ole menstruaaltsükli häiretega seotud olulisi kõrvaltoimeid täheldatud. Insuliinitundlikkuse paranemise tulemusena võib uuesti tekkida ovulatsioon, mis on puudunud insuliiniresistentsuse tõttu. Patsiendid peavad olema teadlikud rasestumise ohust (vt lõik 4.6).

AVANDAMET'i tuleb ettevaatusega kasutada koos CYP2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiili) või indutseerijatega (nt rifampitsiiniga), kuna need mõjutavad rosiglitasooni farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Peale selle tuleb AVANDAMET'i ettevaatusega kasutada koos katioonaktiivsete ravimitega, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), sest need mõjutavad metformiini farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Hoolega peab jälgima veresuhkru taset. Kaaluda tuleb AVANDAMET'i annuse korregerimist soovitatud annusevahemiku piirides või diabeedi ravi muutmist.

Kõik patsiendid peavad jätkama dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama energiapiirangutega dieeti.

Regulaarselt tuleb teha diabeedi jälgimiseks vajalikke laboratoorseid analüüse.

AVANDAMET tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi neid manustada patsientidele, kellel esineb pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AVANDAMET'iga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud, ent selles sisalduvate toimeainete kooskasutamisel kliiniliste uuringute raames ja kliinilises praktikas ei ole ilmnenud ootamatuid koostoimeid. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni AVANDAMET'i koostisse kuuluvate toimeainete (rosiglitasooni ja metformiini) kohta.

Metformiinisalduse tõttu on ägeda alkoholimürgistuse korral (eriti kaasuva nälguse, alatoitumuse või maksapuudulikkuse puhul) suurenenud oht laktatsidoosi tekkeks (vt lõik 4.4). Hoiduda tuleb alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisest.

Katioonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimet suurenes metformiini süsteemse ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korregerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

In vitro uuringud on näidanud, et rosiglitasoon metaboliseeritakse peamiselt CYP2C8 ning vaid vähesel määral CYP2C9 poolt.

Rosiglitasooni manustamine koos gemfibrosiiliga (CYP2C8 inhibiitor) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni kahekordse suurenemiseni. Kuna suurenedes võib annusega seotud kõrvaltoimete tekke oht, võib vajalikuks osutuda rosiglitasooni annuse vähendamine. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni manustamine koos rifampitsiiniga (CYP2C8 indutseerija) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni 66% vähenemiseni. Ei saa välistada ka teiste indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali, naistepuna) toimet rosiglitasooni ekspositsioonile. Rosiglitasooni annus võib vajada suurendamist. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 substraatide või inhibiitoritega ei ole oodata.

Rosiglitasooni samaaegne manustamine koos suukaudsete diabeediravimite glibenklamiidi ja akarboosiga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Kliiniliselt olulisi koostoimeid digoksiini, CYP2C9 substraadi varfariini ega CYP3A4 substraatide nifedipiini, etünüülöstradiooli või noretindrooniga ei ole täheldatud.

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada neerupuudulikkust, mille tagajärjeks on metformiini kuhjumine ja laktatsidoosi oht. Metformiini tuleb ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne.

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeedivastase ravimi annust korrigeerida.

AKE inhibiitorite toimetel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeedivastase ravimi annust korrigeerida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Prekliinilised või kliinilised andmed AVANDAMET'i kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal puuduvad.

Rosiglitasoon läbib inimese platsentat ja on määratav loote kudedes. Rosiglitasooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi AVANDAMET'iga lõpetada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Nii rosiglitasooni kui metformiini on leitud katseloomade piimas. Ei ole teada, kas rinnaga toitmisel jõuab ravim lapseni. Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i kasutada ka rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AVANDAMET ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed toodud AVANDAMET'i komponentide kohta eraldi. Kõrvaltoime tuuakse fikseeritud annuste kombinatsiooni kohta eraldi välja ainult juhul, kui seda ei ole täheldatud AVANDAMET'i kummagi komponendi kasutamisel või kui selle esinemissagedus oli suurem kui üksikkomponendi puhul.

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei arvesta muid tegureid, sh erinevat uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliiniliste uuringute põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad ei pruugi peegeldada igapäevases kliinilises praktikas täheldatavat kõrvaltoimete esinemissagedust. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$, sealhulgas üksikjuhud).

AVANDAMET

Topeltpimeuuringutest saadud andmed kinnitavad, et koosmanustatud rosiglitasooni ja metformiini ohutusprofiil on sarnane kahe ravimi kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga. AVANDAMET'i puhul saadud andmed on samuti kooskõlas selle kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga.

Kliinilise uuringu andmed (insuliini lisamine AVANDAMET-ravile)

Ühes uuringus (n=322), kus insuliin lisati kasutatavale AVANDAMET-ravile, ei täheldatud uusi kõrvaltoimeid sagedamini kui neid, mida on juba kirjeldatud AVANDAMET'i või rosiglitasooni sisaldavate kombineeritud raviskeemide puhul.

Ent AVANDAMET'i kasutamisel kombinatsioonis insuliiniga suureneb nii vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete kui hüpoglükeemia tekkerisk.

Rosiglitasoon

Kliiniliste uuringute andmed

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei kajasta muid tegureid, sh erinevat uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid.

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimeid täheldati enam kui 5000 patsiendi kaasatusega kliiniliste uuringute ülevaates, kus patsiente raviti rosiglitasooniga. Iga organsüsteemi klassi rosiglitasooni monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis tõsiduse vähenemise järjekorras. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes täheldatud rosiglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus raviskeemi järgi		
	Rosiglitasooni monoterapia	Rosiglitasoon koos metformiiniga	Rosiglitasoon koos metformiini ja sulfonüüluureaga
Vere ja lümfisüsteemi häired			
aneemia	Sage	Sage	Sage
granulotsütopeenia			Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
hüperkolesteroleemia ¹	Sage	Sage	Sage
hüpertriglütserideemia	Sage		
hüperlipideemia	Sage	Sage	Sage
kehakaalu suurenemine	Sage	Sage	Sage
söögiisu suurenemine	Sage		
hüpoglükeemia		Sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired			
pearinglus*		Sage	
peavalu*			Sage
Südame häired			
südamepuudulikkus ²		Sage	Sage
südame isheemia ^{3*}	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti häired			
kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurrud ⁴	Sage	Sage	
lihasvalu*			Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed	Sage	Sage	Väga sage

*Kliiniliste uuringute platseebogrupist saadud andmete põhjal on nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooria „sage“.

¹ Hüperkolesteroleemiat kirjeldati kuni 5,3% rosiglitasooni (monoterapia, suukaudse kaksik- või kolmikravina) saanud patsientidest. Pikaajalistes uuringutes seostati üldkolesterooli sisalduse suurenemist nii LDLc kui HDLc taseme tõusuga, kuid üldkolesterooli:HDLc suhe ei muutunud või paranes. Üldiselt oli see suurenemine kerge või mõõdukas ning ei vajanud enamasti ravi katkestamist.

² Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud rosiglitasooni lisamisel sulfonüüluurea derivaati sisaldavatele raviskeemidele (kaksik- või kolmikravina) ning see oli suurem rosiglitasooni 8 mg kui 4 mg annuse puhul (ööpäevane koguanus). Suures topeltpimeuuringus oli suukaudse kolmikravi puhul südamepuudulikkuse esinemissagedus 1,4% võrreldes 0,4%-ga metformiini pluss sulfonüüluurea kaksikravi puhul. Südamepuudulikkuse esinemissagedus kombineeritud ravi puhul insuliiniga (rosiglitasooni lisamisel insuliinravile) oli 2,4% võrreldes 1,1%-ga ainult insuliini puhul.

Platseebokontrolliga üheaastases uuringus, kus osalesid kongestiivse südamepuudulikkusega (NYHA I-II klass) patsiendid, tekkis südamepuudulikkuse süvenemine või võimalik süvenemine 6,4% rosiglitasooniga ravitud ja 3,5% platseebot saanud patsientidest.

³ 42 lühiajalise kliinilise uuringu kombineeritud andmete retrospektiivse analüüsi põhjal oli südame isheemiaga tüüpiliselt seotud tüsistuste üldine esinemissagedus suurem rosiglitasooni sisaldavate raviskeemide puhul: 2,00% versus 1,53% kombineeritud aktiivsete ja platseebo võrdluspreparaatide puhul [riskisuhe (HR) 1,30 (95% usaldusintervall (CI) 1,004...1,69)]. Selle retrospektiivse analüüsi ajakohastamisel täiendavalt 10 uuringuga, mis vastasid kaasamise kriteeriumitele, kuid ei olnud algse analüüsi tegemise ajal saadaval, ei esinenud rosiglitasooni sisaldavates ravirežiimides statistiliselt olulist erinevust tüüpiliste südame isheemiaga seotud juhtude üldise esinemissageduse osas, 2,21% võrreldes kombineeritud aktiivsete võrdlusravimite ja platseeboga, 2,08% [HR 1,098 (95% CI 0,809...1,354)]. Kardiovaskulaarse lõpptulemuse prospektiivses uuringus (keskmine jälgimisaeg 5,5 aastat) oli kardiovaskulaarsete juhtude või hospitaliseerimiste esmane tulemusnäitaja rosiglitasooni ja aktiivse võrdlusravimi grupis sarnane [HR 0,99 (95% CI 0,85...1,16)].

Kaks teist pikaajalist prospektiivset randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut (patsienti, uuringu kestvus >3 aastat), mis võrdlesid rosiglitasooni mõnede teiste heakskiidetud suukaudsete diabeedivastaste ravimite või platseeboga, ei ole potentsiaalset kardiaalse isheemia riski kinnitanud ega välistanud. Tervikuna ei ole olemasolevad andmed kardiaalse isheemia riski kohta lõplikud.

⁴ Pikaajalised uuringud näitavad rosiglitasooni kasutataval patsientidel, eriti naispatsientidel, luumurdude suurenenud esinemissagedust. Monoteraapia uuringus oli naistel luumurdude esinemissagedus rosiglitasooniga 9,3% (2,7 patsienti 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes metformiiniga – 5,1% (1,5 patsienti 100 patsiendiaasta kohta) või glibenklamiidiga – 3,5% (1,3 patsienti 100 patsiendiaasta kohta). Teises pikaajalises uuringus oli luumurdude esinemissagedus suurem rosiglitasooni kombineeritud grupis võrreldes aktiivse kontrollgrupiga [8,3% vs 5,3%, riskide suhe 1,57 (95% CI 1,26...1,97)]. Luumurdude risk oli naistel kõrgem sarnaselt kontrollgrupile [11,5% vs 6,3%, riskide suhe 1,82 (95% CI 1,37...2,41)], kui meestel sarnaselt kontrollgrupile [5,3% vs 4,3%, riskide suhe 1,23 (95% CI 0,85...1,77)]. Selgitamaks, kas meestel on luumurdude risk suurenenud pärast pikemaajalist jälgimisperioodi, on vajalikud täiendavad andmed. Enamus luumurdudest ilmnes ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni kliinilistes topeltpimeuuringutes oli ALAT aktiivsuse suurenemise (> 3x normivahemiku ülempiirist) esinemissagedus võrdne platseeboga (0,2%) ning väiksem kui aktiivsete võrdlusravimite metformiini/sulfonüüluurea derivaatide puhul (0,5%). Kõigi maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli igas ravigrupis <1,5% ja sarnane platseeboga.

Müügiloa saamise järgsed andmed

Lisaks kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetele on tabelis 2 toodud kõrvaltoimeid täheldatud rosiglitasooni müügiloa saamise järgselt.

Tabel 2. Rosiglitasoni müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
kiire ja liigne kehakaalu suurenemine	Väga harv
Immuunsüsteemi häired (vt Naha ja nahaaluskoe kahjustused)	
anafülaktiline reaktsioon	Väga harv
Silma kahjustused	
maakula turse	Harv
Südame häired	
kongestiivne südamepuudulikkus/kopsuturse	Harv
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häire, mille tunnuseks on peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ⁵	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt Immuunsüsteemi häired)	
angioödeem	Väga harv
nahareaktsioonid (nt urtikaaria, sügelus, lööve)	Väga harv

⁵ Harva on kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid. Väga harvad juhud on lõppenud surmaga.

Metformiin

Kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgsed andmed

Tabelis 3 on kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes ja müügiloo saamise järgselt kirjeldatud metformiini kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	
seedetrakti sümptomid ⁶	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	
laktatsidoos	Väga harv
vitamiin B12 vaegus ⁷	Väga harv
Närvisüsteemi häired	
metallimaitse suus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häired	Väga harv
hepatiit	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
urtikaaria	Väga harv
erüteem	Väga harv
sügelus	Väga harv

⁶ Seedetrakti sümptomeid nagu iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja isutust esineb sagedamini ravi alguses ja need taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

⁷ Pikaajalist metformiinravi on seostatud vitamiin B12 vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B12 vaegust (nt megaloblastiline aneemia).

4.9 Üleannustamine

AVANDAMET'i üleannustamisest ei ole teatatud.

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

Metformiini suur üleannustamine (või laktatsidoosi kaasuvate riskide esinemine) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis vajab erakorralist ravi haiglas.

Üleannustamise korral soovitatakse rakendada sobivat toetavat ravi, mille määrab patsiendi kliiniline seisund. Hemodialüüs on efektiivseim meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist, kuid rosiglitason seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD03

AVANDAMET sisaldab kahte diabeedivastast ainet, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv rosiglitasonmaleaat ja biguaaniidide rühma kuuluv

metformiinvesinikkloriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja biguaaniidid vähendavad endogeenset glükoosi produktsiooni maksas.

Rosiglitason

Rosiglitason on selektiivne nuklearse PPAR γ (peroksisomaalne proliferatoor-aktiveeritud retseptor gamma) retseptori agonist ning kuulub diabeedivastaste ravimite tiasolidiindioonide rühma.

Rosiglitason langetab veresuhkru taset, vähendades insuliiniresistentsust rasvkoos, skeletilihases ja maksas.

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

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

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

Kooskõlas toimemehhanismiga vähenes rosiglitasoni ja metformiini kombinatsiooni kasutamisel insuliiniresistentsus ja paranes pankrease β -rakkude funktsioon. Veresuhkru kontrolli paranemine oli seotud ka vabade rasvhapete olulise vähenemisega. Erinevate, kuid teineteist täiendavate toimemehhanismide tulemusena oli kombineeritud ravi (rosiglitason + metformiin) aditiivne toime veresuhkru kontrollile II tüüpi diabeediga patsientidel.

Maksimaalse 3-aastase kestusega uuringutes, kus rosiglitasoni manustati suukaudse kaksikravina kombinatsioonis metformiiniga üks või kaks korda päevas, ilmnes veresuhkru kontrolli (tühja kõhu veresuhkru tase ja HbA1c) püsiv paranemine. Enam väljendunud veresuhkru taset langetavat toimet täheldati ülekaalulistel patsientidel. Kuna vastavat uuringut ei ole läbi viidud, ei ole ka rosiglitasonravist tingitud veresuhkru kontrolli paranemise pikaajalisi kasulikke toimeid demonstreeritud.

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 24-nädalase kestusega kliinilises uuringus (rosiglitason kuni 8 mg ööpäevas või metformiin kuni 2000 mg ööpäevas) osales 197 II tüüpi diabeediga last (vanuses 10...17 aastat). HbA1c statistiliselt olulist paranemist algväärtusest täheldati ainult metformiini grupis. Rosiglitasoni puhul ei õnnestunud tõestada samaväärsust metformiiniga. Rosiglitasonravi järgselt ei täheldatud lastel uusi ohutusprobleeme võrreldes II tüüpi diabeediga täiskasvanutega. Laste kohta puuduvad pikaajalised ohutuse ja efektiivsuse andmed.

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

iga ravimi teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga, kaasa arvatud jätkuv kaalutõus rosiglitasooni puhul. Lisaks täheldati rosiglitasooni saanud naistel luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

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

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

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

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

Rosiglitasooni (321/2220) ja aktiivse kontrolli (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85...1,16) vahel ei täheldatud mingeid erinevusi määratud esmaste tulemusnäitajate juhtude arvus, mis vastas eelnevalt sätestatud mitte-halvemuse kriteeriumile 1,20 (mitte-halvemuse näitaja $p=0,02$). Peamiste teiste tulemusnäitajate osas olid HR ja CI järgmised: kõikidest põhjustest tingitud suremus (HR 0,86, CI 0,68...1,08), tõsised südame kõrvaltoimed (MACE - Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskulaarne surm, äge müokardiinfarkt, insult) (HR 0,93, CI 0,74...1,15), kardiovaskulaarne surm (HR 0,84, CI 0,59...1,18), äge müokardiinfarkt (HR 1,14, CI 0,80...1,63) ja insult (HR 0,72, CI 0,49...1,06). Ala-uuringus ei olnud lisatud rosiglitasooniga kaksikravi 18ndal kuul HbA1c vähendamisel halvem sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonist. Randomiseeritud topelt-kombinatsioonravi tulemuste lõpp-analüüsis 5ndal aastal täheldati patsientidel, kelle ravis lisati metformiinile rosiglitasoon, HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,14% algväärtusest, võrreldes 0,17% suurenemisega patsientidel, kes said sulfonüüluureale lisaks metformiini ($p<0,0001$ ravitulemuste erinevus). HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,24% täheldati patsientidel, kes said rosiglitasooni lisatuna sulfonüüluureale võrreldes HbA1c vähenemisega 0,10% patsientidel, kes said metformiini lisatuna sulfonüüluureale, ($p<0,0083$ ravi erinevus). Rosiglitasooni sisaldavas ravirühmas oli võrreldes aktiivse kontrollrühmaga märkimisväärselt tõusnud südamepuudulikkuse (letaalse ja mitte-letaalse) (HR 2,10, CI 1,35...3,27) ja luumurdude (Risk Ratio 1,57, CI 1,26...1,97) esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kardiovaskulaarse jälgimisperioodi jooksul katkestas ravi 564 patsienti, mis teeb 12,3% rosiglitasooni rühma patsientidest ja 13% kontrollrühma patsientidest; moodustades 7,2% patsiendi-aastatest kaotatud kardiovaskulaarsete juhtude jälgimisperioodis ja 2,0% patsiendi-aastatest kaotatud kõikidest põhjustest tingitud suremuse jälgimisperioodis.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalselt kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiinigrupis (29,8 juhtu 1000 patsientaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsientaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (18,9 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsientaasta kohta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVANDAMET

Imendumine

Statistiliselt olulist erinevust rosiglitasooni ja metformiini imendumise osas AVANDAMET tablettist ning rosiglitasoonmaleaadi ja metformiinvesinikkloriidi tablettidest ei leitud.

AVANDAMET'i manustamisel tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud toit rosiglitasooni või metformiini AUC-d. Täis kõhuga manustamisel vähenes C_{max} (22% rosiglitasooni ja 15% metformiini puhul) ja hilines t_{max} (umbes 1,5 t rosiglitasooni ja 0,5 t metformiini puhul). Sellist toidu mõju ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Järgnev informatsioon puudutab AVANDAMET'i üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Rosiglitasoon

Imendumine

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

Rosiglitasooni manustamisel koos toiduga ei muutunud kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samas täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähest langust (umbes 20...28% võrra) ja selle saavutamise aja pikenemist (umbes 1,75 t võrra) võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei olnud kliiniliselt olulised ning seetõttu ei pea rosiglitasooni manustama kindlal kellaajal söögiaegadest sõltuvalt. Rosiglitasooni imendumist ei mõjuta mao pH-taseme tõus.

Jaotumine

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

Metabolism

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

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

Kuna rosiglitason ei pärsi *in vitro* oluliselt CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A või 4A, on vähe tõenäoline oluliste metabolismipõhiste koostoimete teke nende P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate substantsidega. Rosiglitason pärssis *in vitro* mõõdukalt CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ja vähesel määral CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (vt lõik 4.5). *In vivo* koostoimeuuring varfariiniga näitas, et rosiglitasonil puuduvad koostoimed CYP2C9 substraatidega *in vivo*.

Eritumine

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

Patsientide erigrupid

Sugu. Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud rosiglitasoni farmakokineetika märkimisväärsed erinevusi meeste ja naiste vahel.

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

Lapsed ja noorukid: Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 96 lapspatsienti vanuses 10...18 aastat ja kehakaaluga 35...178 kg, näitas sarnast keskmist CL/F (kliirens) lastel ja täiskasvanutel. Individuaalsed CL/F väärtused oli lastel samas vahemikus nagu individuaalsed täiskasvanutelt saadud andmed. Lastel tundus CL/F mitte sõltuvat vanusest, kuid oli kiirem suurema kehakaalu puhul.

Maksapuudulikkus. Keskmise raskusega (Child-Pugh B) maksapuudulikkusega tsirroosipatsientidel olid valkudega seondumata ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC 2...3 korda kõrgemad kui tervetel. Patsientide vahelised erinevused olid suured (7-kordne erinevus seondumata ravimi AUC osas).

Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsi saavatel patsientidel ei ole rosiglitasoni farmakokineetika kliiniliselt olulisel määral muutunud.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus u 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb

üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikened 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala on 63...276 l.

Metabolism

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudsel annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniinikliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

AVANDAMET[®]is sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis teostati rosiglitasooni või metformiiniga eraldi.

Rosiglitason

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

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

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

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole viidanud metformiini kahjulikule toimele inimese suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumglükollaattärklis
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat

Kilekate:

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud blistrid (PVC/PVdC/alumiinium). Pakendis 28, 56, 112, 336 või 360 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2003
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasooni (rosiglitasoonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiini vabale alusele).

Abiained:

Iga tablett sisaldab laktoosi (ligikaudu 11 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased polümeerikattega tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „2/1000“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AVANDAMET on näidustatud II tüüpi diabeedi raviks, eriti ülekaalulistel patsientidel:

- kellel suukaudse metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.
- suukaudse kolmikravina kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga patsientidel, kellel hoolimata suukaudsest kaksikravist metformiini ja sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

AVANDAMET on saadaval sobivates tugevustes erinevate annustamisskeemide jaoks.

AVANDAMET'i tavaline algannus on 4 mg rosiglitasooni ja 2000 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevas.

Rosiglitasooni annust võib 8 nädala pärast suurendada 8 mg-ni ööpäevas, kui esineb vajadus veresuhkru sisalduse täiendava vähendamise järele. AVANDAMET'i maksimaalne soovitatav annus on 8 mg rosiglitasooni pluss 2000 mg metformiinvesinikkloriidi.

AVANDAMET'i ööpäevane koguanus tuleb manustada kaheks annuseks jaotatuna.

Enne patsiendi üleminekut AVANDAMET'ile võib kaaluda rosiglitasooni annuse tiitrimist (lisatuna optimaalses annuses metformiinravile).

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut metformiini monoteraapialt AVANDAMET'i kasutamisele.

AVANDAMET'i manustamine söögikorra ajal või vahetult pärast sööki aitab vähendada metformiiniga seotud seedetrakti häireid.

Suukaudne kolmikravi (rosiglitasoon, metformiin ja sulfonüüluurea) (vt lõik 4.4)

- Metformiini ja sulfonüüluurea derivaati kasutavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET-ravi alustada rosiglitasooni annusega 4 mg ööpäevas ja metformiini annusega, mis asendab juba kasutatava annuse. Rosiglitasoonkomponendi annuse suurendamisel 8 mg-ni ööpäevas peab olema ettevaatlik ning sellele peab eelnema vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete tekkeriski kliiniline hindamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Suukaudset kolmikravi saavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET asendada juba kasutatavad rosiglitasooni ja metformiini annused.

Vajadusel võib AVANDAMET'i kasutada suukaudse kaksik- või kolmikravi raames samaaegselt kasutatud rosiglitasooni ja metformiini asendamiseks, et lihtsustada ravi.

Eakad patsiendid

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, tuleb regulaarselt kontrollida AVANDAMET'i kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

AVANDAMET'i ei tohi kasutada neerupuudulikkuse või neerufunktsiooni häirega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniin kliirens < 70 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed ja noorukid

AVANDAMET'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu selle vanusegrupi kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

AVANDAMET on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus rosiglitasooni, metformiini, vesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- südamepuudulikkus või selle esinemine anamneesis (New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) I – IV klass);
- äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia, NSTEMI ja STEMI) (vt lõik 4.4)
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus;
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt;
 - šokk;
- maksafunktsiooni häire;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.4);
- diabeetiline ketoatsidoos või diabeetiline prekooma;
- neerupuudulikkus või neerufunktsiooni häire: seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniin kliirens < 70 ml/min (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon;
 - raskekujuline infektsioon;
 - šokk;
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harva esinev, kuid tõsine ainevahetushäire, mis võib olla tingitud metformiini kuhjumisest. Metformiini kasutataval patsientidel kirjeldatud laktatsidoos on esinenud peamiselt väljendunud neerupuudulikkusega diabeedihäigetel. Laktatsidoosi esinemissagedust saab ja tuleb

vähendada, hinnates kaasuvaid riskifaktoreid nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline nälgu, liigne alkoholi tarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoos:

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline hingeldus, kõhuvalu ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Diagnostilised laboratoorsed näitajad on vere pH langus, vere laktaadisaldus üle 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Kui esineb metaboolse atsidoosi kahtlus, tuleb ravi katkestada ja patsient otsekohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb regulaarselt määrata seerumi kreatiniinisaldust:

- vähemalt kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on normivahemiku ülempiiril, ning samuti eakatel patsientidel;

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni häiret. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase preparaadiga ravi alustamisel.

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Tiasolidiindioonid võivad põhjustada vedelikupeetust, mille tagajärjel võivad süveneda või avalduda kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomid. Rosiglitason võib põhjustada annusest sõltuvat vedelikupeetust. Vedelikupeetuse võimalikku rolli kehakaalu suurenemises tuleb hinnata individuaalselt, kuna vedelikupeetus on väga harvadel juhtudel põhjustanud kiiret ja liigset kehakaalu tõusu. Kõiki patsiente (eriti neid, kes saavad samaaegset ravi insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga, kellel on risk südamepuudulikkuse tekkeks või vähenenud südameserv) tuleb jälgida vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete, sealhulgas kehakaalu tõusu ja südamepuudulikkuse suhtes. Südamefunktsiooni häirete tekkimisel tuleb AVANDAMET ära jätta.

AVANDAMET'i kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga võib olla seotud suurenenud riskiga vedelikupeetuse ja südamepuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.8). Otsus, kas alustada AVANDAMET'i kasutamist kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga, peab hõlmama muude ravivõimaluste kaalumist. Patsiendi sagedasem jälgimine on soovitatav juhul, kui AVANDAMET'i kasutatakse kombinatsioonis eriti insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga.

Südamepuudulikkust on sagedamini täheldatud ka patsientidel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus; turseid ja südamepuudulikkust on sagedamini kirjeldatud ka eakatel patsientidel ja kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral. Ettevaatlik peab olema üle 75-aastaste patsientide ravimisel, kuna selle vanuserühma ravikogemus on vähenenud. Kuna mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide, insuliini ja rosiglitasoni kasutamist seostatakse kõiki vedelikupeetusega, võib nende koosmanustamisel suurendada tursete tekke oht.

Kombinatsioon insuliiniga

Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilistes uuringutes, kui rosiglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga. Insuliini ja rosiglitasoni seostatakse mõlemat vedelikupeetuse tekkega, nende samaaegsel manustamisel võib suurendada tursete ja südame isheemiatõve tekkerisk. Insuliini tohib rosiglitasonravile lisada ainult erandjuhtudel ja hoolika järelevalve all.

Müokardi isheemia

42 lühiajalise kliinilise uuringu ühendandmete retrospektiivne analüüs viitab sellele, et rosiglitasonravi võib seostada müokardi isheemia juhtude suurenenud riskiga. Siiski on olemasolevad andmed tervikuna südame isheemia riski osas ebaselged (vt lõik 4.8). Südame isheemiatõve ja/või perifeersete arterite haigusega patsientide kohta on kliinilistest uuringutest saadud vähe andmeid. Seetõttu ei soovitata nendel patsientidel, eriti müokardi isheemia nähtudega haigetel, ettevaatusabinõuna rosiglitasoni kasutada.

Äge koronaarsündroom (ÄKS)

Rosiglitasooni kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole ägeda koronaarsündroomiga patsiente uuritud. Arvestades südamepuudulikkuse võimalikku teket nendel patsientidel, ei tohi ägeda koronaarsündroomiga patsientidel rosiglitasoonravi alustada ning selle kasutamine tuleb ägeda faasi ajal katkestada (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kontroll

Rosiglitasooni müügiletuleku järgselt on harvadel juhtudel kirjeldatud hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid (vt lõik 4.8). Rosiglitasooni kasutamiskogemus on vähene patsientidel, kellel on suurenenud maksaensüümide aktiivsus ($ALAT > 2,5x$ kõrgem normivahemiku ülempiirist). Seetõttu tuleb maksaensüümide aktiivsust kontrollida kõikidel patsientidel enne AVANDAMET-ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt vastavalt arsti otsusele. Ravi AVANDAMET'iga ei tohi alustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ($ALAT > 2,5x$ kõrgem normivahemiku ülempiirist) või muude maksahaiguse tunnuste esinemisel. Kui ALAT tase tõuseb AVANDAMET-ravi ajal $> 3x$ kõrgemale normivahemiku ülempiirist, tuleb seda võimalikult peatselt uuesti kontrollida. Kui ALAT tase püsib kõrge ($> 3x$ normivahemiku ülempiirist), tuleb ravi ära jätta. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid (ebaselge põhjusega iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin), tuleb kontrollida maksaensüümide aktiivsust. Ravi jätkamise üle otsustamisel lähtub arst laboratoorsete analüüside tulemustest. Kui täheldatakse ikterust, tuleb ravi lõpetada.

Silma kahjustused

Müügiloo saamise järgselt on tiasolidiindioonide (sh rosiglitasooni) kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest, millega kaasneb nägemisteravuse langus. Paljudel neist patsientidest esinesid samaaegselt perifeersed tursed. Ei ole selge, kas rosiglitasooni ja maakula turse vahel esineb otsene seos või mitte, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema teadlikud maakula turse tekkevõimalusest, kui patsiendid kirjeldavad nägemisteravuse muutusi, ning kaaluda tuleb suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Kehakaalu suurenemine

Rosiglitasooni kliinilistes uuringutes täheldati annusega seotud kehakaalu suurenemist, mis oli suurem insuliiniga kombineeritud ravi korral. Seetõttu tuleb kehakaalu hoolikalt jälgida, võttes arvesse, et see võib olla tingitud vedelikupeetusest, mis võib olla seotud südamepuudulikkusega.

Aneemia

Rosiglitasoonravi võib põhjustada annusega seotud hemoglobiinitaseme langust. Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist madal hemoglobiinitase, on AVANDAMET-ravi ajal suurenenud risk aneemia tekkeks.

Hüpoglükeemia

Patsientidel, kes saavad AVANDAMET'i kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga, võib olla oht annusega seotud hüpoglükeemia tekkeks. Vajalikuks võib osutada patsiendi sagedasem jälgimine ja samaaegselt kasutatava ravimi annuse vähendamine.

Operatsioon

Kuna AVANDAMET sisaldab metformiinvesinikkloriidi, tuleb ravi katkestada 48 tundi enne plaanilist operatsiooni üldanesteesias ning seda ei tohi tavaliselt uuesti alustada enne 48 tunni möödumist operatsioonist.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogiliste uuringute ajal võib põhjustada neerupuudulikkust. Metformiinisalduse tõttu tuleb AVANDAMET ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne (vt lõik 4.5).

Luu kahjustused

Pikaajalised uuringud on näidanud luumurdude esinemissageduse suurenemist patsientidel, eriti naispatsientidel, kes said rosiglitasooni (vt lõik 4.8). Suurem osa murdudest esines ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades. Sellist esinemissageduse suurenemist täheldati naistel pärast esimest raviaastat ja see jäi püsima pika-ajalise ravi käigus. Luumurruriskiga tuleb arvestada patsientide (eriti naispatsientide) puhul, kes saavad ravi rosiglitasooniga.

Muud ettevaatusabinõud

Kliinilistes uuringutes on rosiglitasoonravi saanud premenopausaalsed naised. Kuigi prekliinilistes uuringutes ilmnesid hormonaalsed häired (vt lõik 5.3), ei ole menstruaaltsükli häiretega seotud olulisi kõrvaltoimeid täheldatud. Insuliinitundlikkuse paranemise tulemusena võib uuesti tekkida ovulatsioon, mis on puudunud insuliiniresistentsuse tõttu. Patsiendid peavad olema teadlikud rasestumise ohust (vt lõik 4.6).

AVANDAMET'i tuleb ettevaatusega kasutada koos CYP2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiili) või indutseerijatega (nt rifampitsiiniga), kuna need mõjutavad rosiglitasooni farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Peale selle tuleb AVANDAMET'i ettevaatusega kasutada koos katioonaktiivsete ravimitega, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), sest need mõjutavad metformiini farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Hoolega peab jälgima veresuhkru taset. Kaaluda tuleb AVANDAMET'i annuse korrigeerimist soovitatud annusevahemiku piirides või diabeedi ravi muutmist.

Kõik patsiendid peavad jätkama dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama energiapiirangutega dieeti.

Regulaarselt tuleb teha diabeedi jälgimiseks vajalikke laboratoorseid analüüse.

AVANDAMET tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi neid manustada patsientidele, kellel esineb pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AVANDAMET'iga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud, ent selles sisalduvate toimeainete kooskasutamisel kliiniliste uuringute raames ja kliinilises praktikas ei ole ilmnenud ootamatuid koostoimeid. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni AVANDAMET'i koostisse kuuluvate toimeainete (rosiglitasooni ja metformiini) kohta.

Metformiinisalduse tõttu on ägeda alkoholimürgistuse korral (eriti kaasuva nälguse, alatoitumuse või maksapuudulikkuse puhul) suurenenud oht laktatsidoosi tekkeks (vt lõik 4.4). Hoiduda tuleb alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisest.

Katioonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimetel suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

In vitro uuringud on näidanud, et rosiglitasoon metaboliseeritakse peamiselt CYP2C8 ning vaid vähesel määral CYP2C9 poolt.

Rosiglitasooni manustamine koos gemfibrosiiliga (CYP2C8 inhibiitor) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni kahekordse suurenemiseni. Kuna suureneda võib annusega seotud kõrvaltoimete tekke oht, võib vajalikuks osutuda rosiglitasooni annuse vähendamine. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni manustamine koos rifampitsiiniga (CYP2C8 indutseerija) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni 66% vähenemiseni. Ei saa välistada ka teiste indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali, naistepuna) toimet rosiglitasooni ekspositsioonile. Rosiglitasooni annus võib vajada suurendamist. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 substraatide või inhibiitoritega ei ole oodata.

Rosiglitasooni samaaegne manustamine koos suukaudsete diabeediravimite glibenklamiidi ja akarboosiga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Kliiniliselt olulisi koostoimeid digoksiini, CYP2C9 substraadi varfariini ega CYP3A4 substraatide nifedipiini, etünüülöstradiooli või noretindrooniga ei ole täheldatud.

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada neerupuudulikkust, mille tagajärjeks on metformiini kuhjumine ja laktatsidoosi oht. Metformiin tuleb ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne.

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeediravimi annust korrigeerida.

AKE inhibiitorite toimel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeediravimi annust korrigeerida.

4.6. Rasedus ja imetamine

Prekliinilised või kliinilised andmed AVANDAMET'i kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal puuduvad.

Rosiglitasoon läbib inimese platsentat ja on määratav loote kudedes. Rosiglitasooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi AVANDAMET'iga lõpetada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Nii rosiglitasoon kui metformiini on leitud katseloomade piimas. Ei ole teada, kas rinnaga toitmisel jõuab ravim lapseni. Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i kasutada ka rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AVANDAMET ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed toodud AVANDAMET'i komponentide kohta eraldi. Kõrvaltoime tuakse fikseeritud annuste kombinatsiooni kohta eraldi välja ainult juhul, kui seda ei ole täheldatud AVANDAMET'i kummagi komponendi kasutamisel või kui selle esinemissagedus oli suurem kui üksikkomponendi puhul.

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei arvesta muid tegureid, sh erinevat

uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliiniliste uuringute põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad ei pruugi peegeldada igapäevases kliinilises praktikas täheldatavat kõrvaltoimete esinemissagedust. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$, sealhulgas üksikjuhud).

AVANDAMET

Topeltpimeuuringutest saadud andmed kinnitavad, et koosmanustatud rosiglitasooni ja metformiini ohutusprofiil on sarnane kahe ravimi kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga. AVANDAMET'i puhul saadud andmed on samuti kooskõlas selle kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga.

Kliinilise uuringu andmed (insuliini lisamine AVANDAMET-ravile)

Ühes uuringus (n=322), kus insuliin lisati kasutatavale AVANDAMET-ravile, ei täheldatud uusi kõrvaltoimeid sagedamini kui neid, mida on juba kirjeldatud AVANDAMET'i või rosiglitasooni sisaldavate kombineeritud raviskeemide puhul.

Ent AVANDAMET'i kasutamisel kombinatsioonis insuliiniga suureneb nii vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete kui hüpoglükeemia tekkerisk.

Rosiglitason

Kliiniliste uuringute andmed

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei kajasta muid tegureid, sh erinevat uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid.

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimeid täheldati enam kui 5000 patsiendi kaasatusega kliiniliste uuringute ülevaates, kus patsiente raviti rosiglitasooniga. Iga organsüsteemi klassi rosiglitasooni monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis tõsiduse vähenemise järjekorras. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes täheldatud rosiglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus raviskeemi järgi		
	Rosiglitasooni monoterapia	Rosiglitasoon koos metformiiniga	Rosiglitasoon koos metformiini ja sulfonüüluureaga
Vere ja lümfisüsteemi häired			
aneemia	Sage	Sage	Sage
granulotsütopeeniat			Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
hüperkolesteroleemia ¹	Sage	Sage	Sage
hüpertriglütserideemia	Sage		
hüperlipideemia	Sage	Sage	Sage
kehakaalu suurenemine	Sage	Sage	Sage
söögiisu suurenemine	Sage		
hüpoglükeemia		Sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired			
pearinglus*		Sage	
peavalu*			Sage
Südame häired			
südamepuudulikkus ²		Sage	Sage
südame isheemia ^{3*}	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti häired			
kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurrud ⁴	Sage	Sage	
lihavalu*			Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed	Sage	Sage	Väga sage

*Kliiniliste uuringute platseebogrupist saadud andmete põhjal on nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooria „sage“.

¹ Hüperkolesteroleemiat kirjeldati kuni 5,3% rosiglitasooni (monoterapia, suukaudse kaksik- või kolmikravina) saanud patsientidest. Pikaajalistes uuringutes seostati üldkolesterooli sisalduse suurenemist nii LDLc kui HDLc taseme tõusuga, kuid üldkolesterooli:HDLc suhe ei muutunud või paranes. Üldiselt oli see suurenemine kerge või mõõdukas ning ei vajanud enamasti ravi katkestamist.

² Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud rosiglitasooni lisamisel sulfonüüluurea derivaati sisaldavatele raviskeemidele (kaksik- või kolmikravina) ning see oli suurem rosiglitasooni 8 mg kui 4 mg annuse puhul (ööpäevane koguanus). Suures topeltpimeuuringus oli suukaudse kolmikravi puhul südamepuudulikkuse esinemissagedus 1,4% võrreldes 0,4%-ga metformiini pluss sulfonüüluurea kaksikravi puhul. Südamepuudulikkuse esinemissagedus kombineeritud ravi puhul insuliiniga (rosiglitasooni lisamisel insuliinravile) oli 2,4% võrreldes 1,1%-ga ainult insuliini puhul.

Platseebokontrolliga üheaastases uuringus, kus osalesid kongestiivse südamepuudulikkusega (NYHA I-II klass) patsiendid, tekkis südamepuudulikkuse süvenemine või võimalik süvenemine 6,4% rosiglitasooniga ravitud ja 3,5% platseebot saanud patsientidest.

³ 42 lühiajalise kliinilise uuringu kombineeritud andmete retrospektiivse analüüsi põhjal oli südame isheemiaga tüüpiliselt seotud tüsistuste üldine esinemissagedus suurem rosiglitasooni sisaldavate raviskeemide puhul: 2,00% versus 1,53% kombineeritud aktiivsete ja platseebo võrdluspreparaatide puhul [riskisuhe (HR) 1,30 (95% usaldusintervall (CI) 1,004...1,69)]. Selle retrospektiivse analüüsi ajakohastamisel täiendavalt 10 uuringuga, mis vastasid kaasamise kriteeriumitele, kuid ei olnud algse analüüsi tegemise ajal saadaval, ei esinenud rosiglitasooni sisaldavates ravirežiimides statistiliselt olulist erinevust tüüpiliste südame isheemiaga seotud juhtude üldise esinemissageduse osas, 2,21% võrreldes kombineeritud aktiivsete võrdlusravimite ja platseeboga, 2,08% [HR 1,098 (95% CI 0,809...1,354)]. Kardiovaskulaarse lõpptulemuse prospektiivses uuringus (keskmine jälgimisaeg 5,5 aastat) oli kardiovaskulaarsete juhtude või hospitaliseerimiste esmane tulemusnäitaja rosiglitasooni ja aktiivse võrdlusravimi grupis sarnane [HR 0,99 (95% CI 0,85...1,16)].

Kaks teist pikaajalist prospektiivset randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut (9620 patsienti, uuringu kestvus >3 aastat), mis võrdlesid rosiglitasooni mõnede teiste heakskiidetud suukaudsete diabeedivastaste ravimite või platseeboga, ei ole potentsiaalset kardiaalse isheemia riski kinnitanud ega välistanud. Tervikuna ei ole olemasolevad andmed kardiaalse isheemia riski kohta lõplikud.

⁴ Pikaajalised uuringud näitavad rosiglitasooni kasutataval patsientidel, eriti naispatsientidel, luumurdude suurenenud esinemissagedust. Monoteraapia uuringus oli naistel luumurdude esinemissagedus rosiglitasooniga 9,3% (2,7 patsienti 100 patsiendi- aasta kohta) võrreldes metformiiniga – 5,1% (1,5 patsienti 100 patsiendi- aasta kohta) või glibenklamiidiga – 3,5% (1,3 patsienti 100 patsiendiaasta kohta). Teises pikaajalises uuringus oli luumurdude esinemissagedus suurem rosiglitasooni kombineeritud grupis võrreldes aktiivse kontrollgrupiga [8,3% vs 5,3%, riskide suhe 1,57 (95% CI 1,26...1,97)]. Luumurdude risk oli naistel kõrgem sarnaselt kontrollgrupile [11,5% vs 6,3%, riskide suhe 1,82 (95% CI 1,37...2,41)], kui meestel sarnaselt kontrollgrupile [5,3% vs 4,3%, riskide suhe 1,23 (95% CI 0,85...1,77)]. Selgitamaks, kas meestel on luumurdude risk suurenenud pärast pikema-ajalist jälgimisperioodi, on vajalikud täiendavad andmed. Enamus luumurdudest ilmnes ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni kliinilistes topeltpimeuuringutes oli ALAT aktiivsuse suurenemise (> 3x normivahemiku ülempiirist) esinemissagedus võrdne platseeboga (0,2%) ning väiksem kui aktiivsete võrdlusravimite metformiini/sulfonüüluurea derivaatide puhul (0,5%). Kõigi maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli igas ravigrupis <1,5% ja sarnane platseeboga.

Müügiloa saamise järgsed andmed

Lisaks kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetele on tabelis 2 toodud kõrvaltoimeid täheldatud rosiglitasooni müügiloa saamise järgselt.

Tabel 2. Rosiglitasoni müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
kiire ja liigne kehakaalu suurenemine	Väga harv
Immuunsüsteemi häired (vt Naha ja nahaaluskoe kahjustused)	
anafülaktiline reaktsioon	Väga harv
Silma kahjustused	
maakula turse	Harv
Südame häired	
kongestiivne südamepuudulikkus/kopsuturse	Harv
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häire, mille tunnuseks on peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ⁵	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt Immuunsüsteemi häired)	
angioödeem	Väga harv
nahareaktsioonid (nt urtikaaria, sügelus, lööve)	Väga harv

⁵ Harva on kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid. Väga harvad juhud on lõppenud surmaga.

Metformiin

Kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgsed andmed

Tabelis 3 on kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes ja müügiloo saamise järgselt kirjeldatud metformiini kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	
seedetrakti sümptomid ⁶	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	
laktatsidoos	Väga harv
vitamiin B12 vaegus ⁷	Väga harv
Närvisüsteemi häired	
metallimaitse suus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häired	Väga harv
hepatiit	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
urtikaaria	Väga harv
erüteem	Väga harv
sügelus	Väga harv

⁶ Seedetrakti sümptomeid nagu iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja isutust esineb sagedamini ravi alguses ja need taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

⁷ Pikaajalist metformiinravi on seostatud vitamiin B12 vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B12 vaegust (nt megaloblastiline aneemia).

4.9 Üleannustamine

AVANDAMET'i üleannustamisest ei ole teatatud.

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

Metformiini suur üleannustamine (või laktatsidoosi kaasuvate riskide esinemine) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis vajab erakorralist ravi haiglas.

Üleannustamise korral soovitatakse rakendada sobivat toetavat ravi, mille määrab patsiendi kliiniline seisund. Hemodialüüs on efektiivseim meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist, kuid rosiglitason seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD03

AVANDAMET sisaldab kahte diabeedivastast ainet, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv rosiglitasonmaleaat ja biguaanide rühma kuuluv

metformiinvesinikkloriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja biguaaniidid vähendavad endogeenset glükoosi produktsiooni maksas.

Rosiglitason

Rosiglitason on selektiivne nukleaarse PPAR γ (peroksisomaalne proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) retseptori agonist ning kuulub diabeedivastaste ravimite tiasolidiindioonide rühma.

Rosiglitason langetab veresuhkru taset, vähendades insuliiniresistentsust rasvkoes, skeletilihases ja maksas.

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

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

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

Kooskõlas toimemehhanismiga vähenes rosiglitasoni ja metformiini kombinatsiooni kasutamisel insuliiniresistentsus ja paranes pankrease β -rakkude funktsioon. Veresuhkru kontrolli paranemine oli seotud ka vabade rasvhapete olulise vähenemisega. Erinevate, kuid teineteist täiendavate toimemehhanismide tulemusena oli kombineeritud ravi (rosiglitason + metformiin) aditiivne toime veresuhkru kontrollile II tüüpi diabeediga patsientidel.

Maksimaalse 3-aastase kestusega uuringutes, kus rosiglitasoni manustati suukaudse kaksikravina kombinatsioonis metformiiniga üks või kaks korda päevas, ilmnes veresuhkru kontrolli (tühja kõhu veresuhkru tase ja HbA_{1c}) püsiv paranemine. Enam väljendunud veresuhkru taset langetavat toimet täheldati ülekaalulistel patsientidel. Kuna vastavat uuringut ei ole läbi viidud, ei ole ka rosiglitasonravist tingitud veresuhkru kontrolli paranemise pikaajalisi kasulikke toimeid tõestatud.

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 24-nädalase kestusega kliinilises uuringus (rosiglitason kuni 8 mg ööpäevas või metformiin kuni 2000 mg ööpäevas) osales 197 II tüüpi diabeediga last (vanuses 10...17 aastat). HbA_{1c} statistiliselt olulist paranemist algväärtusest täheldati ainult metformiini grupis. Rosiglitasoni puhul ei õnnestunud tõestada samaväärsust metformiiniga. Rosiglitasonravi järgselt ei täheldatud lastel uusi ohutusprobleeme võrreldes II tüüpi diabeediga täiskasvanutega. Laste kohta puuduvad pikaajalised ohutuse ja efektiivsuse andmed.

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

iga ravimi teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga, kaasa arvatud jätkuv kaalutõus rosiglitasooni puhul. Lisaks täheldati rosiglitasooni saanud naistel luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

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

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

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

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

Rosiglitasooni (321/2220) ja aktiivse kontrolli (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85...1,16) vahel ei täheldatud mingeid erinevusi määratud esmaste tulemusnäitajate juhtude arvus, mis vastas eelnevalt sätestatud mitte-halvemuse kriteeriumile 1,20 (mitte-halvemuse näitaja $p=0,02$). Peamiste teiste tulemusnäitajate osas olid HR ja CI järgmised: kõikidest põhjustest tingitud suremus (HR 0,86, CI 0,68...1,08), tõsised südame kõrvaltoimed (MACE - Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskulaarne surm, äge müokardiinfarkt, insult) (HR 0,93, CI 0,74...1,15), kardiovaskulaarne surm (HR 0,84, CI 0,59...1,18), äge müokardiinfarkt (HR 1,14, CI 0,80...1,63) ja insult (HR 0,72, CI 0,49...1,06). Ala-uuringus ei olnud lisatud rosiglitasooniga kaksikravi 18ndal kuul HbA1c vähendamisel halvem sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonist. Randomiseeritud topelt-kombinatsioonravi tulemuste lõpp-analüüsis 5ndal aastal täheldati patsientidel, kelle ravis lisati metformiinile rosiglitasoon, HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,14% algväärtusest, võrreldes 0,17% suurenemisega patsientidel, kes said sulfonüüluureale lisaks metformiini ($p<0,0001$ ravitulemuste erinevus). HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,24% täheldati patsientidel, kes said rosiglitasooni lisatuna sulfonüüluureale võrreldes HbA1c vähenemisega 0,10% patsientidel, kes said metformiini lisatuna sulfonüüluureale, ($p<0,0083$ ravi erinevus). Rosiglitasooni sisaldavas ravirühmas oli võrreldes aktiivse kontrollrühmaga märkimisväärselt tõusnud südamepuudulikkuse (letaalse ja mitte-letaalse) (HR 2,10, CI 1,35...3,27) ja luumurdude (Risk Ratio 1,57, CI 1,26...1,97) esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kardiovaskulaarse jälgimisperioodi jooksul katkestas ravi 564 patsienti, mis teeb 12,3% rosiglitasooni rühma patsientidest ja 13% kontrollrühma patsientidest; moodustades 7,2% patsiendi-aastatest kaotatud kardiovaskulaarsete juhtude jälgimisperioodis ja 2,0% patsiendi-aastatest kaotatud kõikidest põhjustest tingitud suremuse jälgimisperioodis.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimet mehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiinigrupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVANDAMET

Imendumine

Statistiliselt olulist erinevust rosiglitasooni ja metformiini imendumise osas AVANDAMET tablettist ning rosiglitasoonmaleaadi ja metformiinvesinikkloriidi tablettidest ei leitud.

AVANDAMET'i manustamisel tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud toit rosiglitasooni või metformiini AUC-d. Täis kõhuga manustamisel vähenes C_{max} (22% rosiglitasooni ja 15% metformiini puhul) ja hilines t_{max} (umbes 1,5 t rosiglitasooni ja 0,5 t metformiini puhul). Sellist toidu mõju ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Järgnev informatsioon puudutab AVANDAMET'i üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Rosiglitasoon

Imendumine

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

Rosiglitasooni manustamisel koos toiduga ei muutunud kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samas täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähest langust (umbes 20...28% võrra) ja selle saavutamise aja pikenemist (umbes 1,75 t võrra) võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei olnud kliiniliselt olulised ning seetõttu ei pea rosiglitasooni manustama kindlal kellaajal söögiaegadest sõltuvalt. Rosiglitasooni imendumist ei mõjuta mao pH-taseme tõus.

Jaotumine

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

Metabolism

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

In vitro uuringud on näidanud, et rosiglitasoon metaboliseeritakse peamiselt CYP2C8 ning vaid vähesel määral CYP2C9 poolt.

Kuna rosiglitasoon ei pärsi *in vitro* oluliselt CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A või 4A, on vähe tõenäoline oluliste metabolismipõhiste koostoimete teke nende P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate substantsidega. Rosiglitasoon pärssis *in vitro* mõõdukalt CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ja vähesel määral CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (vt lõik 4.5). *In vivo* koostoimeuuring varfariiniga näitas, et rosiglitasoonil puuduvad koostoimed CYP2C9 substraatidega *in vivo*.

Eritumine

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

Patsientide erigrupid

Sugu. Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud rosiglitasooni farmakokineetika märkimisväärsed erinevusi meeste ja naiste vahel.

Eakad patsiendid. Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei leitud vanuse olulist mõju rosiglitasooni farmakokineetikale.

Lapsed ja noorukid: Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 96 lapspatsienti vanuses 10...18 aastat ja kehakaaluga 35...178 kg, näitas sarnast keskmist CL/F (kliirens) lastel ja täiskasvanutel. Individuaalsed CL/F väärtused oli lastel samas vahemikus nagu individuaalsed täiskasvanutelt saadud andmed. Lastel tundus CL/F mitte sõltuvat vanusest, kuid oli kiirem suurema kehakaalu puhul.

Maksapuudulikkus. Keskmise raskusega (Child-Pugh B) maksapuudulikkusega tsirroosipatsientidel olid valkudega seondumata ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC 2...3 korda kõrgemad kui tervetel. Patsientide vahelised erinevused olid suured (7-kordne erinevus seondumata ravimi AUC osas).

Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsi saavatel patsientidel ei ole rosiglitasooni farmakokineetika kliiniliselt olulisel määral muutunud.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus u 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb

üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikened 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala on 63...276 l.

Metabolism

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudsel annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniinikliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

AVANDAMET[®]is sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis teostati rosiglitasooni või metformiiniga eraldi.

Rosiglitason

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

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

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

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole viidanud metformiini kahjulikule toimele inimese suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumglükolaattärklis
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat

Kilekate:

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud blistrid (PVC/PVdC/alumiinium). Pakendis 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 või 180 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2003
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 4 mg rosiglitasooni (rosiglitasoonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiini vabale alusele).

Abiained:

Iga tablett sisaldab laktoosi (ligikaudu 23 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad polümeerikattega tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „4/1000“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AVANDAMET on näidustatud II tüüpi diabeedi raviks, eriti ülekaalulistel patsientidel:

- kellel suukaudse metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.
- suukaudse kolmikravina kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga patsientidel, kellel hoolimata suukaudsest kaksikravist metformiini ja sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

AVANDAMET on saadaval sobivates tugevustes erinevate annustamisskeemide jaoks.

AVANDAMET'i tavaline algannus on 4 mg rosiglitasooni ja 2000 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevas.

Rosiglitasooni annust võib 8 nädala pärast suurendada 8 mg-ni ööpäevas, kui esineb vajadus veresuhkru sisalduse täiendava vähendamise järele. AVANDAMET'i maksimaalne soovitatav annus on 8 mg rosiglitasooni pluss 2000 mg metformiinvesinikkloriidi.

AVANDAMET'i ööpäevane koguanus tuleb manustada kaheks annuseks jaotatuna.

Enne patsiendi üleminekut AVANDAMET'ile võib kaaluda rosiglitasooni annuse tiitrimist (lisatuna optimaalses annuses metformiinravile).

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut metformiini monoteraapialt AVANDAMET'i kasutamisele.

AVANDAMET'i manustamine söögikorra ajal või vahetult pärast sööki aitab vähendada metformiiniga seotud seedetrakti häireid.

Suukaudne kolmikravi (rosiglitasoon, metformiin ja sulfonüüluurea) (vt lõik 4.4)

- Metformiini ja sulfonüüluurea derivaati kasutavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET-ravi alustada rosiglitasooni annusega 4 mg ööpäevas ja metformiini annusega, mis asendab juba kasutatava annuse. Rosiglitasoonkomponendi annuse suurendamisel 8 mg-ni ööpäevas peab olema ettevaatlik ning sellele peab eelnema vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete tekkeriski kliiniline hindamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Suukaudset kolmikravi saavad patsiendid: vajadusel võib AVANDAMET asendada juba kasutatavad rosiglitasooni ja metformiini annused.

Vajadusel võib AVANDAMET'i kasutada suukaudse kaksik- või kolmikravi raames samaaegselt kasutatud rosiglitasooni ja metformiini asendamiseks, et lihtsustada ravi.

Eakad patsiendid

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, tuleb regulaarselt kontrollida AVANDAMET'i kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

AVANDAMET'i ei tohi kasutada neerupuudulikkuse või neerufunktsiooni häirega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniinikliirens < 70 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed ja noorukid

AVANDAMET'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu selle vanusegrupi kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

AVANDAMET on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus rosiglitasooni, metformiinvesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- südamepuudulikkus või selle esinemine anamneesis (New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) I – IV klass);
- äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia, NSTEMI ja STEMI) (vt lõik 4.4)
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus;
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt;
 - šokk;
- maksafunktsiooni häire;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.4);
- diabeetiline ketoatsidoos või diabeetiline prekooma;
- neerupuudulikkus või neerufunktsiooni häire: seerumi kreatiniinisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel ja/või kreatiniinikliirens < 70 ml/min (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon;
 - raskekujuline infektsioon;
 - šokk;
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harva esinev, kuid tõsine ainevahetushäire, mis võib olla tingitud metformiini kuhjumisest. Metformiini kasutataval patsientidel kirjeldatud laktatsidoos on esinenud peamiselt väljendunud neerupuudulikkusega diabeedihaigetel. Laktatsidoosi esinemissagedust saab ja tuleb

vähendada, hinnates kaasuvaid riskifaktoreid nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline nälgus, liigne alkoholi tarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoos:

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline hingeldus, kõhuvalu ja hüpothermia, millele järgneb kooma. Diagnostilised laboratoorsed näitajad on vere pH langus, vere laktaadisisaldus üle 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Kui esineb metaboolse atsidoosi kahtlus, tuleb ravi katkestada ja patsient otsekohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb regulaarselt määrata seerumi kreatiniinisaldust:

- vähemalt kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on normivahemiku ülempiiril, ning samuti eakatel patsientidel;

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni häiret. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase preparaadiga ravi alustamisel.

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Tiasolidiindioonid võivad põhjustada vedelikupeetust, mille tagajärjel võivad süveneda või avalduda kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomid. Rosiglitason võib põhjustada annusest sõltuvat vedelikupeetust. Vedelikupeetuse võimalikku rolli kehakaalu suurenemises tuleb hinnata individuaalselt, kuna vedelikupeetus on väga harvadel juhtudel põhjustanud kiiret ja liigset kehakaalu tõusu. Kõiki patsiente (eriti neid, kes saavad samaaegset ravi insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga, kellel on risk südamepuudulikkuse tekkeks või vähenenud südameserv) tuleb jälgida vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete, sealhulgas kehakaalu tõusu ja südamepuudulikkuse suhtes. Südamefunktsiooni häirete tekkimisel tuleb AVANDAMET ära jätta.

AVANDAMET'i kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga võib olla seotud suurenenud riskiga vedelikupeetuse ja südamepuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.8). Otsus, kas alustada AVANDAMET'i kasutamist kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga, peab hõlmama muude ravivõimaluste kaalumist. Patsiendi sagedasem jälgimine on soovitatav juhul, kui AVANDAMET'i kasutatakse kombinatsioonis eriti insuliiniga, kuid ka sulfonüüluurea derivaadiga.

Südamepuudulikkust on sagedamini täheldatud ka patsientidel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus; turseid ja südamepuudulikkust on sagedamini kirjeldatud ka eakatel patsientidel ja kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral. Ettevaatlik peab olema üle 75-aastaste patsientide ravimisel, kuna selle vanuserühma ravikogemus on vähenenud. Kuna mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide, insuliini ja rosiglitasoni kasutamist seostatakse kõiki vedelikupeetusega, võib nende koosmanustamisel suurened tursete tekke oht.

Kombinatsioon insuliiniga

Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud kliinilistes uuringutes, kui rosiglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga. Insuliini ja rosiglitasoni seostatakse mõlemat vedelikupeetuse tekkega, nende samaaegsel manustamisel võib suurened tursete ja südame isheemiatõve tekkerisk. Insuliini tohib rosiglitasonravile lisada ainult erandjuhtudel ja hoolika järelevalve all.

Müokardi isheemia

42 lühiajalise kliinilise uuringu ühendandmete retrospektiivne analüüs viitab sellele, et rosiglitasonravi võib seostada müokardi isheemia juhtude suurenenud riskiga. Siiski on olemasolevad andmed tervikuna südame isheemia riski osas ebaselged (vt lõik 4.8). Südame isheemiatõve ja/või perifeersete arterite haigusega patsientide kohta on kliinilistest uuringutest saadud vähe andmeid. Seetõttu ei soovitata nendel patsientidel, eriti müokardi isheemia nähtudega haigetel, ettevaatusabinõuna rosiglitasoni kasutada.

Äge koronaarsündroom (ÄKS)

Rosiglitasooni kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole ägeda koronaarsündroomiga patsiente uuritud. Arvestades südamepuudulikkuse võimalikku teket nendel patsientidel, ei tohi ägeda koronaarsündroomiga patsientidel rosiglitasoonravi alustada ning selle kasutamine tuleb ägeda faasi ajal katkestada (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kontroll

Rosiglitasooni müügiletuleku järgselt on harvadel juhtudel kirjeldatud hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid (vt lõik 4.8). Rosiglitasooni kasutamiskogemus on vähene patsientidel, kellel on suurenenud maksaensüümide aktiivsus ($ALAT > 2,5x$ kõrgem normivahemiku ülempiirist). Seetõttu tuleb maksaensüümide aktiivsust kontrollida kõikidel patsientidel enne AVANDAMET-ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt vastavalt arsti otsusele. Ravi AVANDAMET'iga ei tohi alustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ($ALAT > 2,5x$ kõrgem normivahemiku ülempiirist) või muude maksahaiguse tunnuste esinemisel. Kui ALAT tase tõuseb AVANDAMET-ravi ajal $> 3x$ kõrgemale normivahemiku ülempiirist, tuleb seda võimalikult peatselt uuesti kontrollida. Kui ALAT tase püsib kõrge ($> 3x$ normivahemiku ülempiirist), tuleb ravi ära jätta. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid (ebaselge põhjusega iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin), tuleb kontrollida maksaensüümide aktiivsust. Ravi jätkamise üle otsustamisel lähtub arst laboratoorsete analüüside tulemustest. Kui täheldatakse ikterust, tuleb ravi lõpetada.

Silma kahjustused

Müügiloo saamise järgselt on tiasolidiindioonide (sh rosiglitasooni) kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest, millega kaasneb nägemisteravuse langus. Paljudel neist patsientidest esinesid samaaegselt perifeersed tursed. Ei ole selge, kas rosiglitasooni ja maakula turse vahel esineb otsene seos või mitte, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema teadlikud maakula turse tekkevõimalusest, kui patsiendid kirjeldavad nägemisteravuse muutusi, ning kaaluda tuleb suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Kehakaalu suurenemine

Rosiglitasooni kliinilistes uuringutes täheldati annusega seotud kehakaalu suurenemist, mis oli suurem insuliiniga kombineeritud ravi korral. Seetõttu tuleb kehakaalu hoolikalt jälgida, võttes arvesse, et see võib olla tingitud vedelikupeetusest, mis võib olla seotud südamepuudulikkusega.

Aneemia

Rosiglitasoonravi võib põhjustada annusega seotud hemoglobiinitaseme langust. Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist madal hemoglobiinitase, on AVANDAMET-ravi ajal suurenenud risk aneemia tekkeks.

Hüpoglükeemia

Patsientidel, kes saavad AVANDAMET'i kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga, võib olla oht annusega seotud hüpoglükeemia tekkeks. Vajalikuks võib osutada patsiendi sagedasem jälgimine ja samaaegselt kasutatava ravimi annuse vähendamine.

Operatsioon

Kuna AVANDAMET sisaldab metformiinvesinikkloriidi, tuleb ravi katkestada 48 tundi enne plaanilist operatsiooni üldanesteesias ning seda ei tohi tavaliselt uuesti alustada enne 48 tunni möödumist operatsioonist.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogiliste uuringute ajal võib põhjustada neerupuudulikkust. Metformiinisalduse tõttu tuleb AVANDAMET ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne (vt lõik 4.5).

Luu kahjustused

Pikaajalised uuringud on näidanud luumurdude esinemissageduse suurenemist patsientidel, eriti naispatsientidel, kes said rosiglitasooni (vt lõik 4.8). Suurem osa murdudest esines ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades. Sellist esinemissageduse suurenemist täheldati naistel pärast esimest raviaastat ja see jäi püsima pika-ajalise ravi käigus. Luumurruriskiga tuleb arvestada patsientide (eriti naispatsientide) puhul, kes saavad ravi rosiglitasooniga.

Muud ettevaatusabinõud

Kliinilistes uuringutes on rosiglitasoonravi saanud premenopausaalsed naised. Kuigi prekliinilistes uuringutes ilmnesid hormonaalsed häired (vt lõik 5.3), ei ole menstruaaltsükli häiretega seotud olulisi kõrvaltoimeid täheldatud. Insuliinitundlikkuse paranemise tulemusena võib uuesti tekkida ovulatsioon, mis on puudunud insuliiniresistentsuse tõttu. Patsiendid peavad olema teadlikud rasestumise ohust (vt lõik 4.6).

AVANDAMET'i tuleb ettevaatusega kasutada koos CYP2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiili) või indutseerijatega (nt rifampitsiiniga), kuna need mõjutavad rosiglitasooni farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Peale selle tuleb AVANDAMET'i ettevaatusega kasutada koos katioonaktiivsete ravimitega, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), sest need mõjutavad metformiini farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Hoolega peab jälgima veresuhkru taset. Kaaluda tuleb AVANDAMET'i annuse korrigeerimist soovitatud annusevahemiku piirides või diabeedi ravi muutmist.

Kõik patsiendid peavad jätkama dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama energiapiirangutega dieeti.

Regulaarselt tuleb teha diabeedi jälgimiseks vajalikke laboratoorseid analüüse.

AVANDAMET tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi neid manustada patsientidele, kellel esineb pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AVANDAMET'iga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud, ent selles sisalduvate toimeainete kooskasutamisel kliiniliste uuringute raames ja kliinilises praktikas ei ole ilmnenud ootamatuid koostoimeid. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni AVANDAMET'i koostisse kuuluvate toimeainete (rosiglitasooni ja metformiini) kohta.

Metformiinisalduse tõttu on ägeda alkoholimürgistuse korral (eriti kaasuva nälguse, alatoitumuse või maksapuudulikkuse puhul) suurenenud oht laktatsidoosi tekkeks (vt lõik 4.4). Hoiduda tuleb alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisest.

Katioonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimetel suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

In vitro uuringud on näidanud, et rosiglitasoon metaboliseeritakse peamiselt CYP2C8 ning vaid vähesel määral CYP2C9 poolt.

Rosiglitasooni manustamine koos gemfibrosiiliga (CYP2C8 inhibiitor) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni kahekordse suurenemiseni. Kuna suureneda võib annusega seotud kõrvaltoimete tekke oht, võib vajalikuks osutuda rosiglitasooni annuse vähendamine. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni manustamine koos rifampitsiiniga (CYP2C8 indutseerija) viis rosiglitasooni plasmakontsentratsiooni 66% vähenemiseni. Ei saa välistada ka teiste indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali, naistepuna) toimet rosiglitasooni ekspositsioonile. Rosiglitasooni annus võib vajada suurendamist. Kaaluda tuleb veresuhkru taseme hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 substraatide või inhibiitoritega ei ole oodata.

Rosiglitasooni samaaegne manustamine koos suukaudsete diabeediravimite glibenklamiidi ja akarboosiga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Kliiniliselt olulisi koostoimeid digoksiini, CYP2C9 substraadi varfariini ega CYP3A4 substraatide nifedipiini, etünüülöstradiooli või noretindrooniga ei ole täheldatud.

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada neerupuudulikkust, mille tagajärjeks on metformiini kuhjumine ja laktatsidoosi oht. Metformiin tuleb ära jätta enne vastavat uuringut või selle ajal; ravi tohib uuesti alustada 48 tunni möödumisel uuringust ning alles pärast kindlakstegemist, et neerufunktsioon on normaalne.

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeedivastase ravimi annust korrigeerida.

AKE inhibiitorite toimel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeedivastase ravimi annust korrigeerida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Prekliinilised või kliinilised andmed AVANDAMET'i kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal puuduvad.

Rosiglitasoon läbib inimese platsentat ja on määratav loote kudedes. Rosiglitasooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi AVANDAMET'iga lõpetada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Nii rosiglitasoon kui metformiini on leitud katseloomade piimas. Ei ole teada, kas rinnaga toitmisel jõuab ravim lapseni. Seetõttu ei tohi AVANDAMET'i kasutada ka rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AVANDAMET ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed toodud AVANDAMET'i komponentide kohta eraldi. Kõrvaltoime tuuakse fikseeritud annuste kombinatsiooni kohta eraldi välja ainult juhul, kui seda ei ole täheldatud AVANDAMET'i kummagi komponendi kasutamisel või kui selle esinemissagedus oli suurem kui üksikkomponendi puhul.

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei arvesta muid tegureid, sh erinevat

uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliiniliste uuringute põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad ei pruugi peegeldada igapäevases kliinilises praktikas täheldatavat kõrvaltoimete esinemissagedust. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$, sealhulgas üksikjuhud).

AVANDAMET

Topeltpimeuuringutest saadud andmed kinnitavad, et koosmanustatud rosiglitasooni ja metformiini ohutusprofiil on sarnane kahe ravimi kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga. AVANDAMET'i puhul saadud andmed on samuti kooskõlas selle kombineeritud kõrvaltoimete profiiliga.

Kliinilise uuringu andmed (insuliini lisamine AVANDAMET-ravile)

Ühes uuringus (n=322), kus insuliin lisati kasutatavale AVANDAMET-ravile, ei täheldatud uusi kõrvaltoimeid sagedamini kui neid, mida on juba kirjeldatud AVANDAMET'i või rosiglitasooni sisaldavate kombineeritud raviskeemide puhul.

Ent AVANDAMET'i kasutamisel kombinatsioonis insuliiniga suureneb nii vedelikupeetusega seotud kõrvaltoimete kui hüpoglükeemia tekkerisk.

Rosiglitason

Kliiniliste uuringute andmed

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud iga raviskeemi puhul esinenud kõrvaltoimed. Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kajastab esinemissageduse kategooria rosiglitasooni suurimat annust. Esinemissageduse kategooriad ei kajasta muid tegureid, sh erinevat uuringu kestust, olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid.

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimeid täheldati enam kui 5000 patsiendi kaasatusega kliiniliste uuringute ülevaates, kus patsiente raviti rosiglitasooniga. Iga organsüsteemi klassi rosiglitasooni monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis tõsiduse vähenemise järjekorras. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes täheldatud rosiglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus raviskeemi järgi		
	Rosiglitasooni monoterapia	Rosiglitasoon koos metformiiniga	Rosiglitasoon koos metformiini ja sulfonüüluureaga
Vere ja lümfisüsteemi häired			
aneemia	Sage	Sage	Sage
granulotsütopeenia			Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
hüperkolesteroleemia ¹	Sage	Sage	Sage
hüpertriglütserideemia	Sage		
hüperlipideemia	Sage	Sage	Sage
kehakaalu suurenemine	Sage	Sage	Sage
söögiisu suurenemine	Sage		
hüpoglükeemia		Sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired			
pearinglus*		Sage	
peavalu*			Sage
Südame häired			
südamepuudulikkus ²		Sage	Sage
südame isheemia ^{3*}	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti häired			
kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurrud ⁴	Sage	Sage	
lihasvalu*			Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed	Sage	Sage	Väga sage

*Kliiniliste uuringute platseebogrupist saadud andmete põhjal on nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooria „sage“.

¹ Hüperkolesteroleemiat kirjeldati kuni 5,3% rosiglitasooni (monoterapia, suukaudse kaksik- või kolmikravina) saanud patsientidest. Pikaajalistes uuringutes seostati üldkolesterooli sisalduse suurenemist nii LDLc kui HDLc taseme tõusuga, kuid üldkolesterooli:HDLc suhe ei muutunud või paranes. Üldiselt oli see suurenemine kerge või mõõdukas ning ei vajanud enamasti ravi katkestamist.

² Südamepuudulikkuse suuremat esinemissagedust on täheldatud rosiglitasooni lisamisel sulfonüüluurea derivaati sisaldavatele raviskeemidele (kaksik- või kolmikravina) ning see oli suurem rosiglitasooni 8 mg kui 4 mg annuse puhul (ööpäevane koguanus). Suures topeltpimeuuringus oli suukaudse kolmikravi puhul südamepuudulikkuse esinemissagedus 1,4% võrreldes 0,4%-ga metformiini pluss sulfonüüluurea kaksikravi puhul. Südamepuudulikkuse esinemissagedus kombineeritud ravi puhul insuliiniga (rosiglitasooni lisamisel insuliinravile) oli 2,4% võrreldes 1,1%-ga ainult insuliini puhul.

Platseebokontrolliga üheaastases uuringus, kus osalesid kongestiivse südamepuudulikkusega (NYHA I-II klass) patsiendid, tekkis südamepuudulikkuse süvenemine või võimalik süvenemine 6,4% rosiglitasooniga ravitud ja 3,5% platseebot saanud patsientidest.

³ 42 lühiajalise kliinilise uuringu kombineeritud andmete retrospektiivse analüüsi põhjal oli südame isheemiaga tüüpiliselt seotud tüsistuste üldine esinemissagedus suurem rosiglitasooni sisaldavate raviskeemide puhul: 2,00% versus 1,53% kombineeritud aktiivsete ja platseebo võrdluspreparaatide puhul [riskisuhe (HR) 1,30 (95% usaldusintervall (CI) 1,004...1,69)]. Selle retrospektiivse analüüsi ajakohastamisel täiendavalt 10 uuringuga, mis vastasid kaasamise kriteeriumitele, kuid ei olnud algse analüüsi tegemise ajal saadaval, ei esinenud rosiglitasooni sisaldavates ravirežiimides statistiliselt olulist erinevust tüüpiliste südame isheemiaga seotud juhtude üldise esinemissageduse osas, 2,21% võrreldes kombineeritud aktiivsete võrdlusravimite ja platseeboga, 2,08% [HR 1,098 (95% CI 0,809...1,354)]. Kardiovaskulaarse lõpptulemuse prospektiivses uuringus (keskmine jälgimisaeg 5,5 aastat) oli kardiovaskulaarsete juhtude või hospitaliseerimiste esmane tulemusnäitaja rosiglitasooni ja aktiivse võrdlusravimi grupis sarnane [HR 0,99 (95% CI 0,85...1,16)].

Kaks teist pikaajalist prospektiivset randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut (9620 patsienti, uuringu kestvus >3 aastat), mis võrdlesid rosiglitasooni mõnede teiste heakskiidetud suukaudsete diabeedivastaste ravimite või platseeboga, ei ole potentsiaalset kardiaalse isheemia riski kinnitanud ega välistanud. Tervikuna ei ole olemasolevad andmed kardiaalse isheemia riski kohta lõplikud.

⁴ Pikaajalised uuringud näitavad rosiglitasooni kasutataval patsientidel, eriti naispatsientidel, luumurdude suurenenud esinemissagedust. Monoteraapia uuringus oli naistel luumurdude esinemissagedus rosiglitasooniga 9,3% (2,7 patsienti 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes metformiiniga – 5,1% (1,5 patsienti 100 patsiendiaasta kohta) või glibenklamiidiga – 3,5% (1,3 patsienti 100 patsiendiaasta kohta). Teises pikaajalises uuringus oli luumurdude esinemissagedus suurem rosiglitasooni kombineeritud grupis võrreldes aktiivse kontrollgrupiga [8,3% vs 5,3%, riskide suhe 1,57 (95% CI 1,26...1,97)]. Luumurdude risk oli naistel kõrgem sarnaselt kontrollgrupile [11,5% vs 6,3%, riskide suhe 1,82 (95% CI 1,37...2,41)], kui meestel sarnaselt kontrollgrupile [5,3% vs 4,3%, riskide suhe 1,23 (95% CI 0,85...1,77)]. Selgitamaks, kas meestel on luumurdude risk suurenenud pärast pikemaajalist jälgimisperioodi, on vajalikud täiendavad andmed. Enamus luumurdudest ilmnes ülajäsemetel ja alajäsemete distaalsetes osades (vt lõik 4.4).

Rosiglitasooni kliinilistes topeltpimeuuringutes oli ALAT aktiivsuse suurenemise (> 3x normivahemiku ülempiirist) esinemissagedus võrdne platseeboga (0,2%) ning väiksem kui aktiivsete võrdlusravimite metformiini/sulfonüüluurea derivaatide puhul (0,5%). Kõigi maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli igas ravigrupis <1,5% ja sarnane platseeboga.

Müügiloa saamise järgsed andmed

Lisaks kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetele on tabelis 2 toodud kõrvaltoimeid täheldatud rosiglitasooni müügiloa saamise järgselt.

Tabel 2. Rosiglitasoni müügiloa saamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
kiire ja liigne kehakaalu suurenemine	Väga harv
Immuunsüsteemi häired (vt Naha ja nahaaluskoe kahjustused)	
anafülaktiline reaktsioon	Väga harv
Silma kahjustused	
maakula turse	Harv
Südame häired	
kongestiivne südamepuudulikkus/kopsuturse	Harv
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häire, mille tunnuseks on peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ⁵	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt Immuunsüsteemi häired)	
angioödeem	Väga harv
nahareaktsioonid (nt urtikaaria, sügelus, lööve)	Väga harv

⁵ Harva on kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja hepatotsellulaarseid funktsioonihäireid. Väga harvad juhud on lõppenud surmaga.

Metformiin

Kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgsed andmed

Tabelis 3 on kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes ja müügiloo saamise järgselt kirjeldatud metformiini kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	
seedetrakti sümptomid ⁶	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	
laktatsidoos	Väga harv
vitamiin B12 vaegus ⁷	Väga harv
Närvisüsteemi häired	
metallimaitse suus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	
maksafunktsiooni häired	Väga harv
hepatiit	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
urtikaaria	Väga harv
erüteem	Väga harv
sügelus	Väga harv

⁶ Seedetrakti sümptomeid nagu iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja isutust esineb sagedamini ravi alguses ja need taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

⁷ Pikaajalist metformiinravi on seostatud vitamiin B12 vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B12 vaegust (nt megaloblastiline aneemia).

4.9 Üleannustamine

AVANDAMET'i üleannustamisest ei ole teatatud.

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

Metformiini suur üleannustamine (või laktatsidoosi kaasuvate riskide esinemine) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis vajab erakorralist ravi haiglas.

Üleannustamise korral soovitatakse rakendada sobivat toetavat ravi, mille määrab patsiendi kliiniline seisund. Hemodialüüs on efektiivseim meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist, kuid rosiglitason seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD03

AVANDAMET sisaldab kahte diabeedivastast ainet, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv rosiglitasonmaleaat ja biguaaniidide rühma kuuluv

metformiinvesinikkloriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja biguaaniidid vähendavad endogeenset glükoosi produktsiooni maksas.

Rosiglitason

Rosiglitason on selektiivne nuklearse PPAR γ (peroksisomaalne proliferatoor-aktiveeritud retseptor gamma) retseptori agonist ning kuulub diabeedivastaste ravimite tiasolidiindioonide rühma.

Rosiglitason langetab veresuhkru taset, vähendades insuliiniresistentsust rasvkoes, skeletilihases ja maksas.

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

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

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

Kooskõlas toimemehhanismiga vähenes rosiglitasoni ja metformiini kombinatsiooni kasutamisel insuliiniresistentsus ja paranes pankrease β -rakkude funktsioon. Veresuhkru kontrolli paranemine oli seotud ka vabade rasvhapete olulise vähenemisega. Erinevate, kuid teineteist täiendavate toimemehhanismide tulemusena oli kombineeritud ravi (rosiglitason + metformiin) aditiivne toime veresuhkru kontrollile II tüüpi diabeediga patsientidel.

Maksimaalse 3-aastase kestusega uuringutes, kus rosiglitasoni manustati suukaudse kaksikravina kombinatsioonis metformiiniga üks või kaks korda päevas, ilmnes veresuhkru kontrolli (tühja kõhu veresuhkru tase ja HbA1c) püsiv paranemine. Enam väljendunud veresuhkru taset langetavat toimet täheldati ülekaalulistel patsientidel. Kuna vastavat uuringut ei ole läbi viidud, ei ole ka rosiglitasonravist tingitud veresuhkru kontrolli paranemise pikaajalisi kasulikke toimeid demonstreeritud.

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 24-nädalase kestusega kliinilises uuringus (rosiglitason kuni 8 mg ööpäevas või metformiin kuni 2000 mg ööpäevas) osales 197 II tüüpi diabeediga last (vanuses 10...17 aastat). HbA1c statistiliselt olulist paranemist algväärtusest täheldati ainult metformiini grupis. Rosiglitasoni puhul ei õnnestunud tõestada samaväärsust metformiiniga. Rosiglitasonravi järgselt ei täheldatud lastel uusi ohutusprobleeme võrreldes II tüüpi diabeediga täiskasvanutega. Laste kohta puuduvad pikaajalised ohutuse ja efektiivsuse andmed.

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

iga ravimi teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga, kaasa arvatud jätkuv kaalutõus rosiglitasooni puhul. Lisaks täheldati rosiglitasooni saanud naistel luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

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

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

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

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

Rosiglitasooni (321/2220) ja aktiivse kontrolli (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85...1,16) vahel ei täheldatud mingeid erinevusi määratud esmaste tulemusnäitajate juhtude arvus, mis vastas eelnevalt sätestatud mitte-halvemuse kriteeriumile 1,20 (mitte-halvemuse näitaja $p=0,02$). Peamiste teiste tulemusnäitajate osas olid HR ja CI järgmised: kõikidest põhjustest tingitud suremus (HR 0,86, CI 0,68...1,08), tõsised südame kõrvaltoimed (MACE - Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskulaarne surm, äge müokardiinfarkt, insult) (HR 0,93, CI 0,74...1,15), kardiovaskulaarne surm (HR 0,84, CI 0,59...1,18), äge müokardiinfarkt (HR 1,14, CI 0,80...1,63) ja insult (HR 0,72, CI 0,49...1,06). Ala-uuringus ei olnud lisatud rosiglitasooniga kaksikravi 18ndal kuul HbA1c vähendamisel halvem sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonist. Randomiseeritud topelt-kombinatsioonravi tulemuste lõpp-analüüsis 5ndal aastal täheldati patsientidel, kelle ravis lisati metformiinile rosiglitasoon, HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,14% algväärtusest, võrreldes 0,17% suurenemisega patsientidel, kes said sulfonüüluureale lisaks metformiini ($p<0,0001$ ravitulemuste erinevus). HbA1c kohandatud keskmist vähenemist 0,24% täheldati patsientidel, kes said rosiglitasooni lisatuna sulfonüüluureale võrreldes HbA1c vähenemisega 0,10% patsientidel, kes said metformiini lisatuna sulfonüüluureale, ($p<0,0083$ ravi erinevus). Rosiglitasooni sisaldavas ravirühmas oli võrreldes aktiivse kontrollrühmaga märkimisväärselt tõusnud südamepuudulikkuse (letaalse ja mitte-letaalse) (HR 2,10, CI 1,35...3,27) ja luumurdude (Risk Ratio 1,57, CI 1,26...1,97) esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kardiovaskulaarse jälgimisperioodi jooksul katkestas ravi 564 patsienti, mis teeb 12,3% rosiglitasooni rühma patsientidest ja 13% kontrollrühma patsientidest; moodustades 7,2% patsiendi-aastatest kaotatud kardiovaskulaarsete juhtude jälgimisperioodis ja 2,0% patsiendi-aastatest kaotatud kõikidest põhjustest tingitud suremuse jälgimisperioodis.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaaniid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiinigrupis (29,8 juhtu 1000 patsientaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsientaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (18,9 juhtu 1000 patsientaasta kohta) ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsientaasta kohta ($p=0,01$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVANDAMET

Imendumine

Statistiliselt olulist erinevust rosiglitasooni ja metformiini imendumise osas AVANDAMET tablettist ning rosiglitasoonmaleaadi ja metformiinvesinikkloriidi tablettidest ei leitud.

AVANDAMET'i manustamisel tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud toit rosiglitasooni või metformiini AUC-d. Täis kõhuga manustamisel vähenes C_{max} (22% rosiglitasooni ja 15% metformiini puhul) ja hilines t_{max} (umbes 1,5 t rosiglitasooni ja 0,5 t metformiini puhul). Sellist toidu mõju ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Järgnev informatsioon puudutab AVANDAMET'i üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Rosiglitasoon

Imendumine

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

Rosiglitasooni manustamisel koos toiduga ei muutunud kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samas täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähest langust (umbes 20...28% võrra) ja selle saavutamise aja pikenemist (umbes 1,75 t võrra) võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei olnud kliiniliselt olulised ning seetõttu ei pea rosiglitasooni manustama kindlal kellaajal söögiaegadest sõltuvalt. Rosiglitasooni imendumist ei mõjuta mao pH-taseme tõus.

Jaotumine

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

Metabolism

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

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

Kuna rosiglitason ei pärsi *in vitro* oluliselt CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A või 4A, on vähe tõenäoline oluliste metabolismipõhiste koostoimete teke nende P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate substantsidega. Rosiglitason pärssis *in vitro* mõõdukalt CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ja vähesel määral CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (vt lõik 4.5). *In vivo* koostoimeuuring varfariiniga näitas, et rosiglitasonil puuduvad koostoimed CYP2C9 substraatidega *in vivo*.

Eritumine

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

Patsientide erigrupid

Sugu. Kõiki patsiente hõlmavas farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud rosiglitasoni farmakokineetika märkimisväärsed erinevusi meeste ja naiste vahel.

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

Lapsed ja noorukid: Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 96 lapspatsienti vanuses 10...18 aastat ja kehakaaluga 35...178 kg, näitas sarnast keskmist CL/F (kliirens) lastel ja täiskasvanutel. Individuaalsed CL/F väärtused oli lastel samas vahemikus nagu individuaalsed täiskasvanutelt saadud andmed. Lastel tundus CL/F mitte sõltuvat vanusest, kuid oli kiirem suurema kehakaalu puhul.

Maksapuudulikkus. Keskmise raskusega (Child-Pugh B) maksapuudulikkusega tsirroosipatsientidel olid valkudega seondumata ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC 2...3 korda kõrgemad kui tervetel. Patsientide vahelised erinevused olid suured (7-kordne erinevus seondumata ravimi AUC osas).

Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsi saavatel patsientidel ei ole rosiglitasoni farmakokineetika kliiniliselt olulisel määral muutunud.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus u 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb

üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikened 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala on 63...276 l.

Metabolism

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudsel annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniinikliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

AVANDAMET[®]is sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis teostati rosiglitasooni või metformiiniga eraldi.

Rosiglitason

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

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

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

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole viidanud metformiini kahjulikule toimele inimese suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumglükollaattärklis
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat

Kilekate:

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud blistrid (PVC/PVdC/alumiinium). Pakendis 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 või 180 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2003
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB
RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Retseptiravim

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMIOHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

• MUUD TINGIMUSED

Ravimiohutuse järelevalvesüsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalvesüsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud versioonis 7:2, on paigas ja toimib enne preparaadi turule toomist ning turustamise ajal.

Riskijuhtimisplaan

Müügiloa hoidja kohustub läbi viima uuringuid ja ravimiohutuse järelevalvega seotud lisategevusi, mida on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimisplaani (RMP) versioonis 4 ja järgnevatel CHMP poolt heaks kiidetud riskijuhtimisplaanidel põhinevas ravimiohutuse järelevalve plaanis.

Vastavalt CHMP juhisele inimintervishoius kasutatavate ravimpreparaatide riskijuhtimissüsteemide kohta tuleb kaasajastatud RMP esitada samal ajal järgmise perioodilise ohutusuaruandega (POA).

Lisaks tuleb kaasajastatud RMP esitada järgmistel juhtudel:

- Kui saadakse uut informatsiooni, mis võib mõjutada olemasolevaid ohutusandmeid, ravimiohutuse järelevalve plaani või riski minimeerimisega seotud tegevusi.
- 60 päeva jooksul peale olulise eesmärgi saavutamist ravimiohutuse või riski minimeerimise alal.
- EMEA nõudel.

Perioodilised ohutusuaruanded

Pärast müügiloa uuendamist esitab müügiloa hoidja perioodilise ohutusuaruande kord aastas kuni uute juhiste saamiseni CHMP-lt.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*’IGA) (VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 1 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 1 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
56 tabletti
112 tabletti
360 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 1 mg/500 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISETIKETT (SISALDAB *BLUE BOX*'I)
AINULT MULTIPAKENDID (3x112 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 1 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 1 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend sisaldab 3 pakendit, igas 112 kaetud tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avandamet 1 mg/500 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)
AINULT MULTIPAKENDID (112 TABLETTI)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 1 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 1 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadin) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

112 tabletti.
3 pakendit (igas 112 kaetud tabletti) sisaldava multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avandamet 1 mg/500 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*’IGA) (VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
56 tabletti
112 tabletti
360 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 2 mg/500 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISETIKETT (SISALDAB *BLUE BOX*'I)
AINULT MULTIPAKENDID (3x112 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend sisaldab 3 pakendit, igas 112 kaetud tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/016

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avandamet 2 mg/500 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)
AINULT MULTIPAKENDID (3x112 TABLETTI)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 500 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

112 tabletti.
3 pakendit (igas 112 kaetud tabletti) sisaldava multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/016

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avandamet 2 mg/500 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*’IGA) (VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avandamet 2 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISETIKETT (SISALDAB *BLUE BOX*'I)****AINULT MULTIPAKENDID (2x56 TABLETTI, PAKITUNA LÄBIPAISTVASSE KILESSE)****AINULT MULTIPAKENDID (3x56 TABLETTI, PAKITUNA KARPI)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend, mis sisaldab 2 pakendit, kummaski 56 kaetud tabletti.

Multipakend, mis sisaldab 3 pakendit, igas 56 kaetud tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Kasutada vastavalt arsti korraldustele.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/013, 56 tabletti, 112 tabletiga multipakendi komponent.
EU/1/03/258/017, 56 tabletti, 168 tabletiga multipakendi komponent.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 2 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA) AINULT MULTIPAKENDID (56 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 2 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti.
2 pakendit (igas 56 kaetud tabletti) sisaldava multipakendi komponent.

56 tabletti.
3 pakendit (igas 56 kaetud tabletti) sisaldava multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/013, 56 tabletti, 112 tabletiga multipakendi komponent.
EU/1/03/258/017, 56 tabletti, 168 tabletiga multipakendi komponent.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 2 mg/1000 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*’IGA) (VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 4 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 4 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISETIKETT (SISALDAB *BLUE BOX*'I)****AINULT MULTIPAKENDID (2x56 TABLETTI, PAKITUNA LÄBIPAISTVASSE KILESSE)****AINULT MULTIPAKENDID (3x56 TABLETTI, PAKITUNA KARPI)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 4 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend, mis sisaldab 2 pakendit, kummaski 56 kaetud tabletti.

Multipakend, mis sisaldab 3 pakendit, igas 56 kaetud tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Kasutada vastavalt arsti korraldustele.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/014, 56 tabletti, 112 tabletiga multipakendi komponent.
EU/1/03/258/018, 56 tabletti, 168 tabletiga multipakendi komponent.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 4 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA) AINULT MULTIPAKENDID (56 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 4 mg rosiglitasoni (rosiglitasonmaleaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti.
2 pakendit (igas 56 kaetud tabletti) sisaldava multipakendi komponent.

56 tabletti.
3 pakendit (igas 56 kaetud tabletti) sisaldava multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kasutada vastavalt arsti korraldustele.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/258/014, 56 tabletti, 112 tabletiga multipakendi komponent.
EU/1/03/258/018, 56 tabletti, 168 tabletiga multipakendi komponent.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avandamet 4 mg/1000 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletid
rosiglitason/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

AVANDAMET 1 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AVANDAMET 2 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AVANDAMET 2 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AVANDAMET 4 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rosiglitason/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

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

Infolehes antakse ülevaade:

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

1. MIS RAVIM ON AVANDAMET JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

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

II tüüpi suhkurtõvega inimeste organismis kas ei toodeta piisavalt insuliini (hormoon, mis kontrollib veresuhkru taset) või puudub nende organismis toodetaval insuliinil piisav toime. Rosiglitason ja metformiin toimivad koos, aidates organismil toodetavat insuliini paremini ära kasutada. See aitab langetada veresuhkru taset normiväärtusteni. Avandamet'i võib kasutada üksinda või koos sulfonüüluurea derivaadiga, mis on samuti diabeediravim.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AVANDAMET'I KASUTAMIST

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

Ärge võtke Avandamet'i:

- **kui te olete allergiline (ülitundlik) rosiglitasoni või metformiini või Avandamet'i mõne koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6)**
- **kui teil on olnud südamelihase infarkt või raskekujuline stenokardia**, mis vajab haiglaravi
- **kui teil esineb südamepuudulikkus** või see on esinenud kunagi varem
- **kui teil esinevad raskekujulised hingamisraskused**
- **kui te põete maksahaigust**
- **kui te tarvitate liigselt alkoholi** – kui te tarvitate regulaarselt või aeg-ajalt liigselt alkoholi
- **kui teil on diagnoositud diabeetilist ketoatsidoosi** (diabeedi tüsistus, millega kaasneb kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine)
- **kui te põete neeruhaigust**
- **kui teil esineb tugev vedelikuvaegus või tõsine infektsioon** (vt „Avandamet'i võtmise ajal peab arst teadma järgmist” allpool lõigus 2)

- kui teile plaanitakse teha röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine (vt „Avandamet’i võtmise ajal peab arst teadma järgmist” allpool lõigus 2)
 - **kui te toidate last rinnaga** (vt „Rasedus ja imetamine” allpool lõigus 2).
- ➔ Kui te arvate, et mida eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga. Ärge Avandamet’i võtke.**

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Avandamet

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

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

➔ **Pidage nõu oma arstiga**, sest Avandamet ei pruugi olla teile sobiv ravim.

Seisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata

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

Uuesti võib tekkida ovulatsioon

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

Kontrollitakse teie neerutalitlust

Teie neerutalitlust kontrollitakse vähemalt kord aastas ning sagedamini juhul, kui te olete üle 65-aastane või teie neerutalitlus on piiripealne.

Avandamet’i võtmise ajal peab arst teadma järgmist:

- **kui teil tekib vedelikuvaegus** – näiteks pärast tugevat oksendamist, kõhulahtisust või palavikku. Need võivad viia tõsise vedelikukaotuseni (*dehüdratsioon ehk veetustumine*). Rääkige oma arstiga, sest Avandamet’i võtmine võib olla vaja lühiajaliselt katkestada.
- **kui teile plaanitakse teha operatsioon üldnarkoosis**. Arst juhendab teid lõpetama Avandamet’i võtmise vähemalt 48 tunniks enne ja pärast operatsiooni.
- **kui teile plaanitakse teha röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine**. Arst juhendab teid lõpetama Avandamet’i võtmise enne röntgenuuringut ning 48 tunniks pärast seda. Enne ravi uuesti alustamist kontrollib arst teie neerutalitlust.

Võtmine koos teiste ravimitega

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

Teatud ravimid mõjutavad eriti suure tõenäosusega veresuhkru taset:

- hormoonid (kasutatakse **põletiku** raviks), nagu prednisoloon või deksametasoon
- beeta-2-agonistid (kasutatakse **astma** raviks), nagu salbutamool või salmeterool
- diureetikumid (kasutatakse **vee väljaviimiseks organismist**), nagu furosemiid või indapamiid
- AKE inhibiitorid (kasutatakse **kõrgvererõhu** raviks), nagu enalapriil või kaptopriil
- gemfibrosiil (kasutatakse **kolesteroolisisalduse langetamiseks**)
- rifampitsiin (kasutatakse **tuberkuloosi** ja teiste infektsioonide raviks)
- tsimetidiin (kasutatakse **maohappesuse vähendamiseks**).

➔ **Kui te võtate mõnda loetletud ravimitest, rääkige sellest arstile või apteekrile.** Kontrollitakse teie veresuhkru taset ning Avandamet'i annus võib vajada muutmist.

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Avandamet sisaldab laktoosi

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

3. KUIDAS AVANDAMET'I VÕTTA

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

Kui palju ravimit võtta

Tavaline algannus on üks kombineeritud tablett (2 mg rosiglitasooni ja 1000 mg metformiini) kaks korda päevas, hommikul ja õhtul. (Te võite selle annuse võtta ka kahe 1 mg/500 mg tabletina kaks korda päevas.)

Umbes 8 nädala pärast võib arst teie annust suurendada. Maksimaalne annus on 4 mg rosiglitasooni ja 1000 mg metformiini, manustatuna kaks korda päevas. (Te võite selle annuse võtta ka kahe 2 mg/500 mg tabletina kaks korda päevas.)

Kuidas ravimit võtta

Neelake tabletid koos vähese veega.

Kõige parem on Avandamet'i võtta söögi ajal või vahetult pärast sööki. See aitab vähendada seedetrakti häirete tekkevõimalust (sh seedehäired, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus).

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

Kui te võtate Avandamet'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette, võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Avandamet'i võtta

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

Kui te lõpetate Avandamet'i võtmise

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

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

Seisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata

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

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

Laktatsidoos: Piimhappe sisalduse suurenemine veres (*laktatsidoos*) on metformiini väga harv kõrvaltoime. See tekib kõige sagedamini raske neeruhaigusega inimestel. Laktatsidoosi sümptomid on järgmised:

- kiire hingamine
 - külmatunne
 - kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine.
- ➔ Kui teil tekivad need sümptomid, **võtke otsekohe ühendust arstiga. Lõpetage Avandamet'i võtmine.**

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

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

Madal veresuhkur (*hüpoglükeemia*): Kui te võtate Avandamet'i koos teiste diabeediravimitega, tekib suurema tõenäosusega veresuhkru taseme langus allapoole normiväärtusi. Madala veresuhkru varajased nähud on järgmised:

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

Kui veresuhkru tase veelgi langeb, tekivad segasus ja teadvuskadu.

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

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

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

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

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

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

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

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

- kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või isutus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

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

- rindkerevalu (*stenokardia*)
- luumurrud
- punaste vereliblede arvu langus (*aneemia*)
- vere kolesteroolisisalduse vähenemine, vererasvade sisalduse suurenemine
- kehakaalu suurenemine, söögiisu suurenemine
- pearinglus
- kõhukinnisus
- normiväärtustest madalam veresuhkru tase (*hüpoglükeemia*)
- vedelikupeetusest tingitud tursed
- metallimaitse suus.

Harva esinevad kõrvaltoimed

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

- vedeliku kogunemine kopsudes (*kopsuturse*), mis põhjustab hingeldust
- südamepuudulikkus
- silmapõhja turse (*maakula turse*)
- maksatalitluse häired (*maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

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

- allergilised reaktsioonid
- maksapõletik (*hepatiit*)
- vitamiin B₁₂ sisalduse vähenemine veres
- vedelikupeetusest tingitud kiire ja ülemäärane kehakaalu suurenemine
- piimhappe sisalduse suurenemine veres.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed

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

5. KUIDAS AVANDAMET'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. LISAINFO

Mida Avandamet sisaldab

Toimeained on rosiglitason ja metformiin. Avandamet'i tabletid on saadaval erinevates tugevustes. Iga tablett sisaldab kas 1 mg rosiglitasoni ja 500 mg metformiini; 2 mg rosiglitasoni ja 500 mg metformiini; 2 mg rosiglitasoni ja 1000 mg metformiini või 4 mg rosiglitasoni ja 1000 mg metformiini.

Abiained on naatriumglükollaattärklis, hüpromelloos (E464), mikrokristalne tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat, povidoon (E1201), magneesiumstearaat, titaandioksiid (E171), makrogool, kollane või punane raudoksiid (E172).

Kuidas Avandamet välja näeb ja pakendi sisu

Avandamet 1 mg/500 mg on kollased tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „1/500“.

Avandamet 2 mg/500 mg on kahvatu-roosad tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „2/500“.

Need tugevused on blisterpakendites, mis sisaldavad 28, 56, 112, 3x112 või 360 kaetud tabletti.

Avandamet 2 mg/1000 mg on kollased tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „2/1000“.

Avandamet 4 mg/1000 mg on roosad tabletid, mille ühele poole on märgitud „gsk“ ja teisele „4/1000“.

Need tugevused on blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56, 2x56, 3x56 või 180 kaetud tabletti.

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud