

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVAGLIM 4 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää rosiglitatsonimaleaattia määrän, joka vastaa 4 mg rosiglitatsonia ja 4 mg glimepiridiä.

Apuaine:

- sisältää laktoosia (noin 104 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, pyöristetty kolmikulmainen tabletti, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”4/4” toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVAGLIM on tarkoitettu käytettäväksi tyypin 2 diabetespotilailla, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan optimaalisella annostuksella sulfonyyliureaa yksinään ja joille metformiini ei sovi vasta-aiheiden vuoksi tai jos potilas ei siedä metformiinia.

4.2 Annostus ja antotapa

AVAGLIM-hoito tulee määrittää yksilöllisesti jokaiselle potilaalle. Ennen AVAGLIM-hoidon aloitusta potilaalle on tehtävä asianmukainen kliininen arvio, jotta voidaan arvioida potilaan riski saada hypoglykemia (ks. kohta 4.4).

AVAGLIM tulee ottaa kerran vuorokaudessa hieman ennen ateriaa tai aterian yhteydessä (tavallisesti päivän ensimmäisen aterian yhteydessä). Jos jokin annos unohtuu, seuraavaa annosta ei saa suurentaa.

Potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan glimepiridillä yksinään (yleensä 4 mg). Ennen kuin potilas siirretään AVAGLIM-hoitoon, tulisi harkita sen komponenttien antamista samanaikaisesti erillisinä valmisteina. Silloin kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa vaihtoa glimepiridi-monoterapiasta AVAGLIM-hoitoon voidaan harkita. Aloitusannos on 4 mg vuorokaudessa rosiglitatsonia plus 4 mg vuorokaudessa glimepiridiä (annettuna yhtenä AVAGLIM 4 mg/4 mg tablettina).

Potilaat, joille ei saada riittävää sokeritasapainon hallintaa käyttäen vähintään puolta maksimiannoksesta jotain muuta sulfonyyliureaa (lukuun ottamatta klooripropamidia, ks. kohta 4.4). Rosiglitatsonia annoksella 4 mg tulisi antaa samanaikaisesti jo käytetyn sulfonyyliurea-annoksen kanssa. Kun sokeritasapaino on vakaa näillä annoksilla, voidaan aloittaa AVAGLIM-hoito aloitusannoksella 4 mg rosiglitatsonia/4 mg glimepiridiä kerran vuorokaudessa.

AVAGLIMia voidaan käyttää korvaamaan samanaikainen sulfonyyliurea- ja rosiglitatsonilääkitys meneillään olevassa kaksoishoidossa edellyttäen, että potilaalla on jo ainakin puolet sulfonyyliurean maksimiannoksesta.

Rosiglitasoni-komponentin annos voidaan suurentaa 8 viikon kuluttua, jos on tarpeen. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 8 mg rosiglitasonia/4 mg glimepiridiä (annettuna yhtenä AVAGLIM 8 mg/4 mg tablettina kerran vuorokaudessa). Rosiglitasonin lisäys annokseen 8 mg/vrk on tehtävä varovaisesti asianmukaisen kliinisen arvion jälkeen, jolloin arvioidaan potilaan riski saada nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos hypoglykemiaoireita ilmaantuu, potilaalle tulee taas määrätä AVAGLIMin komponentteja erillisinä lääkkeinä ja glimepiridiannosta tulee muuttaa tarpeen mukaan.

Läkkäät potilaat

Koska heikentynyt munuaistoiminta on mahdollista, hoidon aloitus ja ylläpito AVAGLIMilla on iäkkäillä potilailla tehtävä lääkärin tiiviin valvonnan alaisena, koska näillä potilailla on suurentunut hypoglykemiaaltamus (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min):

- Potilailla, jotka siirretään AVAGLIM-hoitoon muista sulfonyyliureahoidoista kuin glimepiridistä, saattaa olla suurentunut hypoglykemiaaara (ks. kohta 4.4). Asianmukainen seuranta on aiheellista.

AVAGLIMin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita, joilla on vaikea munuaisten toiminnanvaja (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintapotilaat

AVAGLIM on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita, joilla on maksan toiminnanvaja (ks. kohta 4.3).

Lapset ja nuoret

AVAGLIMin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

AVAGLIMin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita:

- jotka ovat yliherkkiä rosiglitasonille, glimepiridille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille tai jollekin apuaineelle
- joilla on tai on ollut sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokat I-IV)
- joilla on akuutti koronarysindrooma (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousuja ja ST-nousuinfarkti, NSTEMI ja STEMI) (ks. kohta 4.4)
- joilla on maksan vajaatoiminta
- joilla on vaikea munuaisten toiminnanvaja, ts. kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min (mukaan lukien dialyysi)
- joilla on insuliinista riippuvainen diabetes
- joilla on diabeteksestä johtuva ketoasidoosi tai diabeettinen kooma

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

AVAGLIM ei ole tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa ja sen vuoksi sitä ei tule käyttää diabeteksen oralisessa kolmoishoidossa.

Seuraavat väittämät liittyvät AVAGLIMIin tai sen kahteen erilliseen vaikuttavaan aineeseen (rosiglitasoni ja glimepiridi).

Hypoglykemia

AVAGLIMia saavilla potilailla saattaa olla annosriippuvaisen hypoglykemian vaara (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa, että potilaita, joilla on meneillään rosiglitasonin ja klooripropamidin samanaikainen

lääkitys, ei siirretä AVAGLIM-lääkitykseen, koska klooripropamidilla on pitkä puoliintumisaika, mikä voi lisätä hypoglykemiavaaraa. Jos potilaalla on hypoglykemian riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, alhainen ruumiinpaino, aliravitsemus, samanaikainen lääkitseminen muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5) tai jos potilaan elämäntavoissa tapahtuu muutos, saattaa olla tarpeen siirtyä käyttämään AVAGLIMin komponentteja erillisinä lääkkeinä ja titrata glimepiridiannosta alaspäin. Siirtymistä insuliiniin tulisi harkita stressitilanteissa (esim. trauma, leikkaus, infektiot).

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Tiatsolidiiniidit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, mikä saattaa pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita. Rosiglitasoni voi aiheuttaa annosriippuvaista nesteretenttiota. Nesteretention mahdollista osuutta painonnousuun tulee arvioida yksilöllisesti, sillä nopeaa ja liiallista painonnousua on hyvin harvoin raportoitu nesteretention löydöksenä. Kaikkia potilaita tulee seurata nesteretentioon liittyvien hättävien vaikutusten varalta, joihin kuuluu mm. painonnousu ja sydämen vajaatoiminta. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka saavat samanaikaisesti insuliinia, potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski sekä potilaita, joiden sydänreservi on alentunut. Rosiglitasonihoito tulee keskeyttää, jos sydämen tilassa ilmenee heikentymistä.

Sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin esiintyneen useammin myös potilailla, joilla oli anamneesissa sydämen vajaatoiminta. Turvotusta ja sydämen vajaatoimintaa raportoitiin useammin myös iäkkäillä potilailla ja lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska tästä potilasryhmästä on vähän kokemuksia. Koska NSAID-lääkkeiden ja rosiglitasonin käyttöön liittyy nesteretentio, samanaikainen käyttö saattaa lisätä turvotusriskiä.

Yhdistelmä insuliinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin enemmän sydämen vajaatoimintatapauksia, kun rosiglitasonia annettiin yhdessä insuliinin kanssa. Sekä insuliiniin että rosiglitasoniin liittyy nesteretenttiota. Samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen vaaraa ja saattaisi lisätä vaaraa saada iskeeminen sydänsairaus. Insuliini tulee lisätä potilaalla jo olevaan rosiglitasonilääkitykseen vain poikkeustapauksissa ja huolellisen valvonnan alla.

Sydänlihaksen iskemia

Retrospektiivinen analyysi 42 lyhytaikaisen klinisen tutkimuksen yhdistetystä aineistosta viittasi siihen, että rosiglitasonihoitoon saattaa liittyä suurentunut sydänlihaksen iskeemisten tapahtumien riski. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydänlihaskemian vaarasta ovat kuitenkin riittämättömät (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista on rajoitetusti tietoa potilaista, joilla on iskeeminen sydänsairaus ja/tai perifeerinen valtimosairaus. Siksi varotoimenä rosiglitasonin käyttöä ei suositella tällaisille potilaille, erityisesti potilaille, joilla on sydänlihaskemian oireita.

Akuutti koronaarisyndrooma (ACS)

Potilaita, joilla on akuutti koronaarisyndrooma (ACS), ei ole tutkittu rosiglitasonilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Ottaen huomioon sydämen vajaatoiminnan mahdollisuus tällaisilla potilailla rosiglitasonihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on akuutti koronaaritapahtuma ja hoito tulee keskeyttää akuutin vaiheen aikana (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminnan seuranta

Kliinisen käytön yhteydessä rosiglitasonilla on raportoitu harvinaisina tapauksina maksan toiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.8). Rosiglitasonin käytöstä on niukasti kokemusta potilaista, joiden maksaentsyymit ovat koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin yläraja). Siksi maksaentsyymit on tarkistettava kaikilta potilailta ennen AVAGLIM-hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen klinisen arvion perusteella. AVAGLIM-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymit ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin yläraja) tai joilla on muita merkkejä maksasairaudesta. Jos ALAT-arvot kohoavat > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan rosiglitasonihoidon aikana, maksa-arvot tulee määrittää uudelleen mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot pysyvät > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, hoito tulee keskeyttää. Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, joihin voivat kuulua selittämätön pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, väsymys,

ruokahaluttomuus ja/tai tumma virtsa, maksaentsyymit tulee määrittää. Päätös siitä, jatketaanko potilaan hoitoa AVAGLIMilla, perustuu kliiniseen arvioon laboratoriotuloksia odottaessa. Jos havaitaan keltaisuutta, lääkehoito tulee keskeyttää.

Silmät

Kliinisen käytön yhteydessä tiatsolidiinidioneilla, myös rosiglitatsonilla, on raportoitu uusia tai vaikeutuneita diabeettisia makulan turvotustapauksia, joihin on liittynyt näön heikkeneminen. Monilla näistä potilaista oli samanaikainen perifeerinen turvotus. On epäselvää, onko rosiglitatsonin ja makulan turvotuksen välillä suora korrelaatio, mutta lääkäreiden tulisi ottaa makulaturvotuksen mahdollisuus huomioon, jos potilaat kertovat näön heikkenemisestä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), saattaa olla suurentunut hypoglykemiaaara (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4). Asianmukainen seuranta on tarpeen.

Premenopausaaliset anovulatoriset naiset

Premenopausaaliset naiset ovat saaneet rosiglitatsonia kliinisissä tutkimuksissa. Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu hormonaalista epätasapainoa (ks. kohta 5.3), kuukautishäiriöihin liittyviä merkittäviä haittavaikutuksia ei ole todettu. Parantuneen insuliiniherkkyyden seurauksena ovulaatio voi palautua potilaille, jotka ovat anovulatorisia insuliiniresistenssin vuoksi. Potilaiden tulee olla tietoisia raskauden riskeistä (ks. kohta 4.6).

Painonnousu

Rosiglitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annosriippuvaista painonnousua, joka oli suurempaa yhteiskäytössä insuliinin kanssa. Tämän vuoksi painoa on syytä seurata säännöllisesti varsinkin kun se voi johtua nesteretentiosta, johon voi liittyä sydämen vajaatoiminta.

Veriarvojen seuranta

Rosiglitatsonihoitoon liittyy annosriippuvainen hemoglobiinitason lasku. Anemiariski on suurentunut AVAGLIM-hoidon aikana, jos lähtötason hemoglobiiniarvo ennen hoidon aloittamista on matala.

Ajoittainen veriarvojen seuranta (erityisesti leukosyytit ja trombosyytit) on tarpeen AVAGLIM-hoidon aikana.

Hoidettaessa G6PD-puutoksesta kärsiviä potilaita sulfonyyliurea-avalmisteilla voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan. Koska glimepiridi kuuluu sulfonyyliureoiden kemialliseen luokkaan, varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on G6PD-puutos ja on harkittava ei-sulfonyyliurea-vaihtoehtoa.

Luusto

Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonihoitoa saaneilla potilailla, erityisesti naispotilailla (ks. kohta 4.8). Murtumista suurin osa on esiintynyt yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa. Naisilla ilmaantuvuuden suureneminen havaittiin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen ja se säilyi pitkäaikaisessa hoidossa. Murtumariski tulisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, etenkin naispotilaita, jotka saavat rosiglitatsonia.

Anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rosiglitatsonia tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai indusioijia (esim. rifampisiini). Glimepiridiä tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C9:n estäjiä (esim. flukonatsoli) tai indusioijia (ks. kohta 4.5). Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin. AVAGLIM-annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa tai muutoksia diabetes-hoitoon on myös harkittava.

Laktoosi-intoleranssi

AVAGLIM-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AVAGLIMilla ei ole tehty varsinaisia interaktiotutkimuksia. Avaglimin komponenttien samanaikainen käyttö potilailla ei kuitenkaan ole johtanut odottamattomiin interaktioihin kliinisissä tutkimuksissa eikä laajamittaisessa kliinisessä käytössä. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisten komponenttien osalta (rosiglitasoni ja glimepiridi).

Rosiglitasoni

In vitro-tutkimuksissa on todettu, että rosiglitasoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vain vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Kliinisesti merkityksellisiä interaktioita CYP2C9:n substraattien tai inhibiittoreiden kanssa ei ole odotettavissa.

Annettaessa rosiglitasonia samanaikaisesti gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) kanssa rosiglitasonin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui. Koska annosriippuvaisten haittavaikutusten riski saattaa kasvaa, rosiglitasonin annoksen lasku saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Annettaessa rosiglitasonia samanaikaisesti rifampisiinin (CYP2C8:n indusoiija) kanssa rosiglitasonin pitoisuus plasmassa laski 66 %. Ei voida sulkea pois sitä, että muut indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat myös vaikuttaa rosiglitasonin altistukseen. Rosiglitasonin annoksen nosto saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö oraalisten diabeteslääkkeiden metformiinin, glimepiridin, glibenklamidin ja akarboosin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä interaktioita rosiglitasonin kanssa.

Kliinisesti relevantteja interaktioita digoksiinin, CYP2C9:n substraatin varfariinin, CYP3A4:n substraattien nifedipiinin, etinyyliestradiolin tai noretindronin kanssa ei todettu rosiglitasonin samanaikaisen antamisen jälkeen.

Glimepiridi

Jos glimepiridiä käytetään samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa, glimepiridin hypoglykeemiseen vaikutukseen voi tulla sekä ei-toivottuja lisäyksiä että heikentymisiä. Tästä syystä muita lääkkeitä tulee ottaa vain lääkärin tietäessä asiasta (tai lääkärin määräyksestä). Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9:n (CYP2C9) vaikutuksesta. CYP2C9:n indusoiden (esim. rifampisiini) tai inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli) samanaikaisen annon tiedetään vaikuttavan sen metaboliaan.

Kirjallisuudessa raportoidut *in vivo* –interaktiotutkimuksen tulokset osoittavat, että glimepiridin AUC kasvaa noin kaksinkertaiseksi flukonatsolin vaikutuksesta, joka on yksi voimakkaimmista CYP2C9:n inhibiittoreista.

Glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista saadun kokemuksen perusteella seuraavat interaktiot on syytä mainita.

Verensokeria alentavan vaikutuksen voimistumista, ja sen mukana joissakin tapauksissa hypoglykemiaa, voi esiintyä, kun otetaan jotakin seuraavista lääkeaineista, esim.:

fenyylibutatsoni, atsapropratsoni ja oksifenbutatsoni,
insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet,
metformiini,

sulfiinipyratsoni
tiettyt pitkävaikutteiset sulfonamidit,
tetrasykliinit,

salisylaatit ja p-aminosalisyylihappo,
anaboliset steroidit ja miespuoliset sukupuolihormonit,
kloramfenikoli,
kumariini-antikoagulantit,
fenfluramiini,
fibraatit,
ACE-estäjät,
fluoksetiini,
allopurinoli,
sympatolyytit,
syklo-, tro- ja ifosfamidit

MAO-estäjät,
kinoloni-antibiootit,
probenesidi,
mikonatsoli
pentoksifylliini (korkeat parente-
raaliset annokset),
tritokvaliini,
flukonatsoli

Seuraavat lääkeaineet voivat heikentää sulfonyyliureoiden verensokeria alentavaa vaikutusta ja näin ollen verensokerin kohoamista voi esiintyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti, esim.:

estrogeenit ja progestageenit,
salureetit, tiatsididiureetit,
kilpirauhasta stimuloivat lääkeaineet, glukokortikoidit,
fentiatsiinijohdokset, klooripromatsiini,
adrenaliini ja sympatomimeetit,
nikotiinihappo (suuret annokset) ja nikotiinihappojohdokset,
laksatiivit (pitkäaikaiskäyttö),
fenytoini, diatsoksidi,
glukagoni, barbituraatit ja rifampisiini,
asetatsoliamidi.

H₂-antagonistit, betasalpaajat, klonidiini ja reserpiini voivat joko lisätä tai vähentää sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Lääkeaineet kuten betasalpaajat, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini saattavat peittää hypoglykemian tyypilliset sympaattiseen hermostoon liittyvät varoitusmerkit.

Alkoholin nauttiminen voi lisätä tai vähentää glimepiridin hypoglykeemistä vaikutusta odottamattomalla tavalla.

Glimepiridi voi joko lisätä tai heikentää kumariinijohdosten vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

AVAGLIMista ei ole prekliinisiä eikä kliinisiä tietoja altistuksesta raskauden tai imettämisen aikana. Rosiglitatsoni läpäisee ihmisen istukan ja sitä on todettu sikiön kudoksissa.

Saatavilla ei ole riittävästi tietoa AVAGLIMin kummankaan vaikuttavan aineen (rosiglitatsoni ja glimepiridi) käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sen vuoksi AVAGLIMia ei tule käyttää raskauden aikana ja insuliinin käyttö on suositeltavaa. Jos potilas haluaa tulla raskaaksi tai on jo raskaana, AVAGLIM-hoito tulee lopettaa.

Sekä rosiglitatsonia että glimepiridiä on todettu koe-eläinten maidossa. Ei tiedetä, altistaako imetys lapsen lääkkeelle. Sen vuoksi AVAGLIMia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ei ole tehty, joissa olisi selvitetty AVAGLIMin vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Siitä huolimatta hypoglykemiamahdollisuus on pidettävä mielessä harkittaessa potilaan kykyä suorittaa tehtäviä, joissa vaaditaan harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja (esim. auton ajamista).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään alla AVAGLIMin molemmille komponenteille erikseen. Haittavaikutus esitetään yhdistelmävalmisteelle vain, jos sitä ei ole ilmoitettu AVAGLIMin jommalle kummalle aineosalle tai jos se on esiintynyt korkeammalla frekvenssillä kuin mitä on ilmoitettu yksittäisen komponentin yhteydessä.

AVAGLIM

Kaksoissokkotutkimuksista saadut tiedot vahvistavat, että samanaikaisesti annetun rosiglitasonin ja glimepiridin turvallisuusprofiili on samanlainen kuin molempien vaikuttavien aineiden yhdistetty haittavaikutusprofiili. Rajalliset tiedot AVAGLIMista ovat myös yhdenmukaiset tämän yhdistetyn haittavaikutusprofiilin kanssa.

Rosiglitasoni

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitasoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusomaispiirteitä. Haittavaikutusten frekvenssiluokat, jotka perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eivät välttämättä heijasta haittavaikutusten frekvenssejä normaalin kliinisen käytön aikana. Frekvenssit raportoidaan seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$ ja melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, jotka on identifioitu yhteenvedosta, joka koski kliinisiä tutkimuksia, joissa on ollut mukana yli 5000 rosiglitasonihoitoa saanutta potilasta. Jokaisen elinjärjestelmän kohdalla haittavaikutukset esitetään taulukossa rosiglitasonimonoterapiahoitomallin pienenevän frekvenssin mukaisesti. Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten frekvenssit rosiglitatsonilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen frekvenssi hoitomallin mukaan	
	Rosiglitatsoni monoterapiana	Rosiglitatsoni + sulfonyyliurea
Veri ja imukudos		
anemia	yleinen	yleinen
leukopenia		yleinen
trombosytopenia		yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
hyperkolesterolemia ¹	yleinen	yleinen
hypertriglyseridemia	yleinen	yleinen
hyperlipidemia	yleinen	yleinen
painonnousu	yleinen	yleinen
lisääntynyt ruokahalu	yleinen	melko harvinainen
hypoglykemia		hyvin yleinen
Hermosto		
huimaus*		yleinen
Sydän		
sydämen vajaatoiminta ²		yleinen
sydäniskemia ³ *	yleinen	yleinen
Ruoansulatuselimistö		
ummetus	yleinen	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos		
luunmurtumat ⁴	yleinen	yleinen
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat		
turvotus	yleinen	hyvin yleinen

* Näiden haittojen frekvenssiluokka kliinisten tutkimusten plaseboryhmässä on 'yleinen'.

¹ Hyperkolesterolemiaa ilmoitettiin esiintyneen jopa 5,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin rosiglitatsonilla (monoterapia, kaksois- tai kolmoishoito). Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot liittyivät sekä LDL-kolesterolin että HDL-kolesterolin nousuun, mutta kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde ei muuttunut tai parani pitkäaikaistutkimuksissa. Kaiken kaikkiaan nämä muutokset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia eivätkä yleensä vaatineet hoidon keskeyttämistä.

² Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuuden on todettu lisääntyneen, kun rosiglitatsoni on lisätty sulfonyyliureahoitoon (joko kaksois- tai kolmoishoito). Vajaatoimintaa esiintyi useammin rosiglitatsoniannoksella 8 mg verrattuna 4 mg:n annokseen (päivittäinen kokonaisannos). Sydämen vajaatoimintaa ilmeni 2,4 %:lla yhdistelmähoitossa insuliinin kanssa (rosiglitatsoni yhdistettynä meneillään olevaan insuliinihoitoon) verrattuna 1,1 %:iin insuliinihoidolla yksinään. Lisäksi sydämen vajaatoimintapotilaille (NYHA-luokat I-II) tehty plasebo-kontrolloitu yhden vuoden tutkimus osoitti vajaatoiminnan pahenemista tai mahdollista pahenemista 6,4 %:lla rosiglitatsonilla hoidetuista potilaista verrattuna 3,5 %:iin plasebolla hoidetuista potilaista.

³ Retrospektiivinen analyysi yhdistetystä 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen aineistosta osoitti, että tyypillisesti sydämen iskemiaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi ryhmissä, joilla rosiglitatsoni sisältyi hoitoon (2,00 %) kuin vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa saavissa ryhmissä (1,53 %) [riskisuhde 1,30 (95 % CI 1,004-1,69)]. Riski suureni, kun rosiglitatsoni lisättiin meneillään

olevaan insuliinihoitoon. Riski oli suurempi myös potilailla, jotka saivat nitraatteja iskeemiseen sydäntautiin. Retrospektiivistä analyysiä päivitettiin tiedoilla 10 lisätutkimuksesta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit, mutta eivät olleet saatavilla alkuperäisen analyysin aikaan. Sydänlihaksen iskemiaan tyypillisesti liitettävien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ryhmiä, joilla rosiglitatsoni sisältyi hoitoon (2,21 %) ryhmiin, jotka saivat vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa (2,08 %) [riskisuhde 1,098 (95 % CI 0,809-1,354)]. Prospektiivisessä kardiovaskulaarisessa päätetapahtumatutkimuksessa (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta) ensisijaisten päätetapahtumien, kardiovaskulaarisen kuoleman tai sairaalaanoton, esiintyvyys oli sama rosiglitatsoni- ja aktiivivertailuryhmissä [riskisuhde 0,99 (95 % CI 0,85-1,16)]. Kahdessa muussa pitkäaikaisessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (9620 potilasta, tutkimuksen kesto yli 3 vuotta molemmissa tutkimuksissa), jossa rosiglitatsonia verrattiin muutamiin muihin hyväksytyihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai plaseboon, sydäniskemian mahdollista riskiä ei ole voitu vahvistaa eikä sulkea pois. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydäniskemian vaarasta ovat riittämättömät.

⁴ Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonia käyttävillä potilailla, erityisesti naispotilailla. Monoterapiatutkimuksessa luunmurtumien ilmaantuvuus naisilla oli 9,3 % rosiglitatsoniryhmässä (2,7 potilasta 100 potilasvuotta kohti), 5,1 % metformiiniiryhmässä (1,5 potilasta 100 potilasvuotta kohti) ja 3,5 % glibenklamidiryhmässä (1,3 potilasta 100 potilasvuotta kohti). Toisessa pitkäaikaisessa tutkimuksessa havaittiin luunmurtumien ilmaantuvuuden suureneminen yhdistetyssä rosiglitatsoniryhmässä verrattuna aktiivivertailuryhmään [8,3 % vs 5,3 %, riskisuhde 1,57 (95 % CI 1,26-1,97)]. Murtumariski näytti olevan suurempi naisilla verrattuna vertailuryhmään [11,5 % vs 6,3 %, riskisuhde 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)], kuin miehillä verrattuna vertailuryhmään [5,3 % vs 4,3 %, riskisuhde 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Lisätietoa tarvitaan, jotta voidaan arvioida, suureneeko murtumariski miehillä pitkäaikaisessa seurannassa. Murtumista suurin osa oli raporttien mukaan yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa (ks. kohta 4.4).

Rosiglitatsonilla tehdyissä kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa ALAT-arvon nousu normaaliarvon ylärajaan nähden kolminkertaiseksi oli sama kuin plasebolla (0,2 %) ja pienempi kuin vertailuvalmisteilla (0,5 % metformiini/sulfonyyliureat). Maksaan ja sappiteihin liittyvien haittatapahtumia oli kaikkiaan <1,5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä ja ilmaantuvuus oli plaseboa saaneilla sama.

Tietoa kliinisen käytön yhteydessä

Kliinisistä tutkimuksista saatujen haittavaikutusten lisäksi taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, jotka on todettu rosiglitatsonin kliinisen käytön yhteydessä. Frekvenssit määritellään seuraavasti: harvinainen $\geq 1/10,000$, $< 1/1000$ ja hyvin harvinainen $< 1/10,000$ mukaan lukien yksittäiset raportit.

Taulukko 2. Haittavaikutusten frekvenssit kliinisen käytön yhteydessä

Haittavaikutus	Frekvenssi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
nopea ja liiallinen painonnousu	hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. Iho ja ihonalainen kudos)	
anafylaktinen reaktio	hyvin harvinainen
Silmät	
makulan turvotus	harvinainen
Sydän	
sydämen vajaatoiminta / keuhkoödeema	harvinainen
Maksa ja sappi	
maksan vajaatoiminta, joka pääasiallisesti ilmenee kohonneina maksaentsyymiarvoina ⁵	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos (ks. Immuunijärjestelmä)	
angioedeema	hyvin harvinainen
ihoreaktiot (esim. urtikaria, kutina, ihottuma)	hyvin harvinainen

⁵Harvinaisia tapauksia, joissa maksaentsyymit ovat kohonneet ja maksan toimintahäiriöitä on esiintynyt. Hyvin harvoissa tapauksissa siihen on liittynyt kuolema.

Glimepiridi

Tietoa kliinisistä tutkimuksista sekä kliinisen käytön yhteydessä

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset elinjärjestelmän ja frekvenssin mukaan. Frekvenssiluokat perustuvat tietoon, joka on saatu glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista. Frekvenssit määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$) ja hyvin harvinainen ($<1/10,000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

Taulukko 3. Glimepiridin haittavaikutusten frekvenssit, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisen käytön aikana

Haittavaikutus	Frekvenssi
Veri ja imukudos	
agranulosytoosi	harvinainen
granulosytopenia	harvinainen
pansytopenia	harvinainen
hemolyyttinen anemia	harvinainen
trombosytopenia	harvinainen
leukopenia	harvinainen
erytrosytopenia	harvinainen
Immuunijärjestelmä⁶	
allerginen vaskuliitti	hyvin harvinainen
yliherkkyyssreaktiot ⁷	hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hypoglykemia ⁸	hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	
oksentelu	hyvin harvinainen
ripuli	hyvin harvinainen
pahoinvointi	hyvin harvinainen
mahan turvotus	hyvin harvinainen
mahakipu	hyvin harvinainen
epämukava tunne mahassa	hyvin harvinainen
Maksa ja sappi⁹	
hepatiitti ¹⁰	hyvin harvinainen
maksan toimintahäiriö (esim. kolestaasi ja keltaisuus)	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos¹¹	
ihon valoherkistyminen	hyvin harvinainen
Tutkimukset	
seerumin natriumtason lasku	hyvin harvinainen

⁶ Ristiallergia sulfonyyliureoiden, sulfonamidien tai vastaavien lääkeaineiden kanssa on mahdollinen.

⁷ Lievät yliherkkyyssreaktiot voivat kehittyä vakaviksi reaktioiksi, jolloin esiintyy hengenahdistusta, verenpaineen laskua ja joskus shokki.

⁸ Perustuen tietoihin muista sulfonyyliureoista hypoglykemia saattaa olla pitkittynyttä.

Hypoglykeemisiä reaktioita voi harvoin ilmaantua välittömästi ja ne voivat olla vakavia eivätkä aina helposti korjattavissa.

⁹ Maksaentsyymien kohoamista saattaa esiintyä.

¹⁰ Hepatiitti voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

¹¹ Ihon yliherkkyyssreaktioita voi esiintyä, kuten kutinaa, ihottumaa ja urtikariaa.

Ohimeneviä näköhäiriöitä saattaa esiintyä erityisesti hoidon alussa. Tämä johtuu veren sokeritason muutoksista.

4.9 Yliannostus

AVAGLIMin yliannostuksesta ei ole tietoa.

Rosiglitatsonin yliannoksesta ihmiselle on rajallisesti tietoa. Vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rosiglitatsonia on annettu enimmillään 20 mg kerta-annoksina suun kautta ja se on ollut hyvin siedetty.

Sulfonyyliureoiden, myös glimepiridin, yliannoksesta saattaa seurata vakava, henkeä uhkaava 12-72 tuntia kestävä hypoglykemia, joka saattaa uusiutua ilmeisen toipumisen jälkeen. Oireet saattavat viivästyä jopa 24 tuntia annoksesta. Potilaan ottoa sairaalaan tulisi harkita.

Yliannostustilanteessa suositellaan asianmukaisen tukihoidon aloittamista potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Rosiglitatsoni ja glimepiridi sitoutuvat molemmat voimakkaasti proteiiniin eivätkä poistu elimistöstä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraalisten veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet; ATC koodi: A10BD04.

AVAGLIMissa on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, tiatsolidiinidioneihin kuuluva rosiglitatsonimaleaatti ja sulfonyyliureoihin kuuluva glimepiridi, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Tiatsolidiinidionit vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja sulfonyyliureat vaikuttavat pääasiassa stimuloimalla insuliinin vapautumista toimivista haiman betasoluista. Tutkimus, jossa verrattiin AVAGLIMia rosiglitatsoni- tai glimepiridimonoterapioihin, osoitti yhdistelmälääkkeen lisääntyneen hyödyn sokeritasapainon kontrollissa monoterapioihin verrattuna. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei todettu. Kliininen tutkimusohjelma tämän yhdistelmävalmisteen tueksi vertasi vain rosiglitatsonia ja glimepiridiä glimepiridi-monoterapiaan eikä monoterapiaan muilla sulfonyyliureoilla.

Rosiglitatsoni

Rosiglitatsoni on selektiivinen tumen PPAR γ (peroxisome proliferator activated gamma)-reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän diabeteslääke. Se alentaa verensokeripitoisuutta vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankoliaksessa ja maksassa.

Rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentava vaikutus on osoitettu useissa tyypin 2 diabeteksen eläinmalleissa. Tyypin 2 diabeteksen eläinmalleissa rosiglitatsoni säilytti β -solufunktion, josta oli merkinä haiman saarekemassan ja insuliinin määrän lisääntyminen sekä manifestin korkean verensokeripitoisuuden kehittymisen estyminen. Rosiglitatsoni ei stimuloinut haiman insuliinineritystä eikä aiheuttanut hypoglykemiaa rotalle eikä hiirelle. Päämetaboliitti (parahydroksisulfaatti) hakeutuu voimakkaasti liukoiseen ihmisen PPAR γ -reseptoriin, ja se todettiin suhteellisen potentiksi glukoosinsietotutkimuksessa liikalihavalla hiirellä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentavat vaikutukset alkavat vähitellen ja lähes maksimaalinen paastoverensokerin väheneminen on todettavissa noin 8 viikon hoidon jälkeen. Parantuneeseen verensokeripitoisuuden hallintaan liittyi glukoosiarvojen alenemista sekä paastossa että aterian jälkeen.

Rosiglitatsonin käyttöön liittyi painonnousu. Mekanistisissa tutkimuksissa on osoitettu, että painonnousu pääasiassa johtui ihonalaisen rasvan lisääntymisestä samalla kun viskeraalisen ja maksassa olevan rasvan määrä laski.

Vaikutusmekanismin mukaisesti rosiglitasoni alensi insuliiniresistenssiä ja paransi haiman betasolujen toimintaa. Sokeritasapainon paranemiseen liittyi myös merkitsevä vapaiden rasvahappojen väheneminen. Seurauksena erilaisista, mutta toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista rosiglitasoni oraalisenä kaksoishoitona sulfonyyliurean tai metformiinin kanssa vaikutti additiivisesti veren sokerin hallintaan tyypin 2 diabeetikkoja hoidettaessa.

Enimmillään kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettava rosiglitasoni sai aikaan pitkäaikaisen ja pysyvän sokeritasapainon hallinnan paranemisen (FPG ja HbA1c). Glukoosia alentava vaikutus oli voimakkaampi lihaviin potilaisiin. Rosiglitasonilla kliiniset päätepistetutkimukset ovat meneillään, joten sokeritasapainon paremman hallinnan pitkäaikaishyötyä ei ole vielä osoitettu.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa rosiglitasonia annoksilla 4-8 mg/vrk verrattiin metformiiniin (500-2000 mg/vrk) ja glibenklamidiin (2,5-15 mg/vrk), ja jossa hoito kesti 4-6 vuotta (mediaani 4 vuotta). Tutkimukseen osallistui 4351 hiljattain (≤ 3 vuoden sisällä) diagnosoitua tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla ei ollut aiempaa diabeteslääkitystä. Hoidon aloittaminen rosiglitasonilla pienensi merkittävästi monoterapiahoidon epäonnistumisen riskiä (glukoosin paastoarvo $> 10,0$ mmol/l); 63 % verrattuna glibenklamidiin (riskisuhde 0,37; CI 0,30-0,45) ja 32 % verrattuna metformiiniin (riskisuhde 0,68; CI 0,55-0,85) tutkimuksen aikana, aina 72 hoitokuukauteen saakka. Hoidon epäonnistumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli rosiglitasonia saaneilla potilailla 10,3 %, metformiinia saaneilla potilailla 14,8 % ja glibenklamidia saaneilla potilailla 23,3 %. Kaikkiaan 43 % potilaista rosiglitasoniryhmässä, 47 % potilaista glibenklamidiryhmissä ja 41 % potilaista metformiiniryhmässä vetäytyi pois tutkimuksesta muista syistä kuin monoterapiahoidon epäonnistumisesta johtuen. Näiden havaintojen vaikutusta sairauden etenemiseen tai mikro- tai makrovaskulaarisiin muutoksiin ei ole selvitetty (ks. kohta 4.8). Tässä tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia kyseisten hoitojen tunnettujen haittavaikutusprofiilien kanssa, mukaan lukien rosiglitasonilla todettu jatkuva painon nousu. Lisäksi havaittiin, että rosiglitasonihoitoa saaneilla naisilla oli suurentunut luumurtumien ilmaantuvuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) oli laaja (4447 tutkittavaa), avoin, prospektiivinen, kontrolloitu tutkimus (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita, jotka olivat huonossa hoitotasapainossa metformiini- tai sulfonyyliureahoidosta huolimatta, ja jotka satunnaistettiin saamaan lisähoitona rosiglitasonia, metformiinia tai sulfonyyliureaa. Potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 7 vuotta. Ratkaiseva ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarinen sairaalahoidon vaativa tila (mukaan lukien sairaalahoidon vaativa sydämen vajaatoiminta) tai kardiovaskulaarinen kuolema. Keskimääräiset annokset satunnaistetun hoitojakson lopussa on ilmoitettu seuraavassa taulukossa:

Satunnaistettu hoito†	Annoksen keskiarvot (keskihajonta) satunnaistetun hoitojakson lopussa
Rosiglitasoni (peruslääkitys sulfonyyliurea tai metformiini)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyyliurea (peruslääkitys metformiini)	
Glimepiridi*	3,6 (1,8) mg
Metformiini (peruslääkitys sulfonyyliurea)	1995,5 (682,6) mg

* Vastaavat suhteelliset tehokkaat annokset (i.e. noin puolet maksimiannoksesta) muille sulfonyyliureoille (glibenklamidi ja gliklatsidi).

† Potilaat, jotka saivat määrättyä satunnaistettua hoitoa yhdessä oikean peruslääkityksen kanssa, ja joiden tiedot olivat arviointikelpoisia.

Ratkaisevien ensijaisten päätetapahtumien lukumäärässä ei havaittu eroa rosiglitasonin (321/2220) ja vaikuttavan vertailuaineen (323/2227) välillä (riskisuhde 0,99, CI 0,85-1,16), joten etukäteen määritetty yhdenvertaisuuskriteeri 1,20 täyttyi (yhdenvertaisuus $p = 0,02$). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien riskisuhde ja luottamusväli olivat: mistä tahansa syystä johtuva kuolema (riskisuhde

0,86, CI 0,68 – 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulaarinen kuolema, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus) (riskisuhde 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulaarinen kuolema (riskisuhde 0,84, CI 0,59-1,18), akuutti sydäninfarkti (riskisuhde 1,14, CI 0,80-1,63) ja aivohalvaus (riskisuhde 0,72, CI 0,49-1,06). 18 kuukautta kestäneessä alatutkimuksessa rosiglitasoni-lisälääkitys kaksoishoitona oli yhdenvertainen sulfonyyliurea-metformiini-yhdistelmän kanssa HbA1c-arvon alenemisen suhteen. Lopullisessa 5 vuoden tulosten analyysissä todettiin lähtötason HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,14 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitasoni lisättiin metformiinihoitoon, ja 0,17 %:n suureneminen potilailla, joille sulfonyyliurea lisättiin metformiinihoitoon potilaiden saadessa satunnaistettua kaksoishoitoa (hoitojen välinen ero $p < 0,0001$). Lisäksi todettiin HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,24 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitasoni lisättiin sulfonyyliureahoitoon, ja 0,10 %:n pieneneminen potilailla, joille metformiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon (hoitojen välinen ero $p = 0,0083$). Rosiglitasonihoitoa saavien potilaiden ryhmässä todettiin merkitsevä sydämen vajaatoiminnan (kuolemaanjohtava ja ei-kuolemaanjohtava) (riskisuhde 2,10, CI 1,35-3,27) ja luunmurtumien (riskisuhde 1,57, CI 1,26-1,97) ilmaantuvuuden suureneminen vaikuttavaan vertailuaineeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kaiken kaikkiaan 564 potilasta vetäytyi kardiovaskulaarseurannasta, mikä vastasi 12,3 % rosiglitasonihoitoa saaneista potilaista ja 13 % vertailuryhmän potilaista. Tämä menetys edusti 7,2 % potilasvuosista kardiovaskulaaritapahtumien seurannassa ja 2,0 % potilasvuosista mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman seurannassa.

Glimepiridi

Glimepiridi on suun kautta otettava sulfonyyliurearyhmään kuuluva diabeteslääke. Sitä voidaan käyttää insuliinista riippumattoman diabetes mellituksen hoitoon. Glimepiridi vaikuttaa pääasiallisesti stimuloimalla insuliinin vapautumista haiman betasoluista. Kuten muillakin sulfonyyliureoilla tämä vaikutus perustuu haiman betasolujen parantuneeseen vasteeseen fysiologiselle sokeristimulokselle. Lisäksi glimepiridillä näyttää olevan huomattavia haiman ulkopuolisia vaikutuksia, joita väitetään olevan myös muilla sulfonyyliureoilla.

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin eritystä sulkemalla ATP-riippuvaiset kaliumkanavat betasolun seinämässä. Kaliumkanavien sulkeutuminen johtaa betasolun depolarisaatioon ja siitä on seurauksena kalsiumkanavien avautuminen – mikä johtaa lisääntyneeseen kalsiumin virtaukseen soluun. Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen eksosytoosilla.

Glimepiridi sitoutuu suurella vaihtotajuuudella betasolun kalvoproteiiniin, joka liittyy ATP-herkkään kaliumkanavaan. Glimepiridi sitoutuu eri kohtaan kuin yleensä muut sulfonyyliureat.

Haiman ulkopuolisia vaikutuksia ovat mm. perifeeristen kudosten parantunut insuliiniherkkyys ja maksan alentunut insuliinin käyttö.

Glimepiridi lisää hyvin nopeasti glukoosia aktiivisesti kuljettavien molekyylien määrää lihas- ja rasvasolujen seinämissä, mikä johtaa glukoosin oton stimulaatioon. Glimepiridi lisää glukosyyli-fosfatidyyli-inositoli-spesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glukogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa. Glimepiridi estää maksan glukoosin tuotantoa lisäämällä fruktoosi-2,6 bifosfaatin solunsisäistä pitoisuutta, joka vuorostaan estää glukoneogeneesiä.

Pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on annosriippuvainen ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle eli insuliinin erityksen vähenemiselle, on yhä havaittavissa glimepiridihoidon aikana. Tehossa ei havaittu merkittävää eroa otettaessa lääke 30 min ennen tai juuri ennen ateriaa. Diabeetikoilla voidaan saavuttaa hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi yhdellä annoksella vuorokaudessa.

Vaikka glimepiridin hydroksimetaboliitti sai aikaan pienen mutta merkittävän glukoositason laskun seerumissa, sen osuus lääkkeen kokonaisvaikutuksesta on vain vähäinen.

5.2 Farmakokinetiikka

AVAGLIM

Suun kautta annetuilla glimepiridin kerta-annoksilla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia rosiglitatsonin vakaan tilan farmakokinetiikkaan 14 terveen vapaaehtoisen aikuisen elimistössä. Glimepiridin AUC- ja C_{max} -arvot eivät pienentyneet kliinisesti merkitsevästi, kun rosiglitatsonia annettiin toistuvasti kahdeksan päivän ajan terveille vapaaehtoisille aikuisille.

Paasto-olosuhteissa tehdyssä bioekvivalenssitutkimuksessa (mitattuna rosiglitatsonin AUC:llä ja C_{max} :illa ja glimepiridin AUC:llä) rosiglitatsoni ja glimepiridi yhdistelmätablettina 4 mg/4 mg oli bioekvivalentti erillisinä komponentteina samanaikaisesti annettujen rosiglitatsoni 4 mg:n ja glimepiridi 4 mg:n kanssa.

Annettaessa 4 mg/4 mg yhdistelmätabletti ruoan kanssa imeytymisnopeus ja -laajuus olivat yhdenmukaiset verrattuna 4 mg rosiglitatsonin ja 4 mg glimepiridin samanaikaiseen antoon. Annettaessa 4 mg/4 mg:n yhdistelmävalmiste ruoan kanssa johti lisääntyneeseen glimepiridialtistukseen verrattuna tilanteeseen, kun tabletti annetaan paasto-olosuhteissa. Glimepiridin AUC_{0-t} kasvoi keskimäärin 30 %, AUC_{0-inf} 19 % ja C_{max} nousi 55 %. Rosiglitatsonin C_{max} -arvot pienenevät keskimäärin 32 % annettaessa tabletti ruoan kanssa.

Glimepiridin AUC kasvoi ja C_{max} nousi suhteessa annokseen annettaessa rosiglitatsoni-glimepiridi –kombinaatiota 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg sekä 4 mg/4 mg.

Seuraavat tiedot kuvastavat AVAGLIMin kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Rosiglitatsoni

Imeytyminen

Rosiglitatsonin absoluuttinen hyötyosuus sekä 4 että 8 mg:n oraalisen annoksen jälkeen on noin 99 %. Rosiglitatsonin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Pitoisuus plasmassa pysyy suunnilleen samassa suhteessa annokseen eri hoitoannoksia käytettäessä.

Rosiglitatsonin anto ruoan kanssa ei muuttanut kokonaisaltistusta (AUC), joskin C_{max} aleni hiukan (n. 20-28 %) ja t_{max} piteni (n. 1,75 h) verrattuna tyhjiin mahaan otettuun annokseen. Näillä vähäisillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, eikä rosiglitatsonia siksi tarvitse ottaa mihinkään tiettyyn aikaan ruokailuun nähden. Mahan pH:n nousu ei vaikuta rosiglitatsonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Rosiglitatsonin jakautumistilavuus on noin 14 l terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Rosiglitatsoni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (n. 99,8 %:sti) eikä pitoisuus tai ikä vaikuta siihen. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) proteiiniinsitoutuminen on hyvin voimakasta (> 99,99 %).

Metabolia

Rosiglitatsonin metabolia on laajaa, eikä lähtöainetta erityy lainkaan muuttumattomassa muodossa. Tärkeimmät metaboliatiet ovat N-demetylaatio ja hydroksylaatio, ja tämän jälkeen tapahtuva konjugaatio sulfaatin ja glukuronihapon kanssa. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) osuutta rosiglitatsonin verensokeria alentavassa vaikutuksessa ihmisen elimistössä ei ole täysin selvitetty, eikä tämän metaboliitin osallistumista vaikutukseen voida sulkea pois. Tämä ei kuitenkaan aiheuta huolta turvallisuudesta hoidettaessa kohde- ja erityisryhmiä, koska maksan toimintahäiriö on vasta-aihe ja vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa oli mukana huomattava määrä iäkkäitä potilaita sekä potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että rosiglitatsoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Koska rosiglitatsoni ei estä merkitsevästi CYP1A2-, 2A6-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A- eikä 4A-isoentsyymejä *in vitro*, merkittävät metaboliaan perustuvat yhteisvaikutukset näiden P450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Rosiglitatsoni esti kohtalaisesti CYP2C8:a (IC₅₀ 18 µM) ja vähän CYP2C9:a (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ks. kohta 4.5). Interaktiotutkimuksessa varfariinin kanssa *in vivo* todettiin, ettei rosiglitatsoni vaikuta CYP2C9:n substraatteihin *in vivo*.

Eliminaatio

Rosiglitatsonin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 3 l/h ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3-4 h. Merkkejä rosiglitatsonin odottamattomasta kumuloitumisesta kerran tai kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä ei ole. Tärkein poistumistie on virtsa, johon erittyy noin 2/3 annoksesta, kun taas ulosteen kautta erittyy noin 25 % annoksesta. Virtsaan tai ulosteeseen ei erity lääkettä muuttumattomassa muodossa. Radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli noin 130 h, mikä osoitti, että metaboliittien poistuminen on hyvin hidasta. Metaboliittien kertymistä plasmassa on odotettavissa toistuvan annon yhteydessä, etenkin päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti), jonka odotetaan kertyvän 8-kertaisesti.

Glimepiridi

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen glimepiridi imeytyy täydellisesti (100 %) maha-suolikanavasta. Tutkimukset, joissa annettiin suun kautta kerta-annoksia terveille henkilöille ja toistuvia annoksia tyypin 2 diabeetikoille ovat osoittaneet, että glimepiridi imeytyy merkittävästi tunnin kuluessa annoksesta ja C_{max} saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluessa. Altistus (C_{max} ja AUC) olivat suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen terveiden henkilöiden elimistössä jakautumistilavuus oli 8,8 l (113 ml/kg) ja kokonaispuhdistuma 47,8 ml/min. Proteiiniin sitoutuminen oli yli 99,5 %.

Metabolia

Glimepiridi metaboloituu täydellisesti oksidatiivisen biotransformaation kautta sekä laskimonsisäisen että suun kautta annetun annoksen jälkeen. Päämetaboliitit ovat sykloheksyylihydroksimetyylijohto (M1) ja karboksyylijohto (M2). CYP2C9:n on osoitettu olevan mukana glimepiridin biotransformaatiossa M1:ksi. M1 metaboloituu edelleen M2:ksi yhden tai useamman sytosolientsyymien vaikutuksesta. M1:llä, mutta ei M2:llä on eläinmallissa noin 1/3 lähtöaineen farmakologisesta aktiviteetista. M1:n verensokeria alentavan vaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä.

Eliminaatio

Glimepiridin eliminaation puoliintumisaika on noin 5-8 tuntia. Kun ¹⁴C-glimepiridiä annettiin suun kautta, noin 60 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan seitsemän vuorokauden kuluessa ja M1 (vallitseva) sekä M2 vastasivat 80-90 %:sta virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta. Noin 40 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin ja M1 sekä M2 (vallitseva) vastasivat noin 70 %:sta ulosteisiin erittyneestä radioaktiivisuudesta. Muuttumatonta lääkeainetta ei erittynyt virtsaan eikä ulosteisiin. Laskimonsisäisen annon jälkeen potilailla ei ollut havaittavissa glimepiridin tai sen M1-metaboliitin merkittävää erittymistä sappeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä rosiglitatsonin tai glimepiridin farmakokinetiikassa ei todettu selviä eroja miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät potilaat: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin rosiglitatsonin tai glimepiridin farmakokinetiikkaan.

Maksan toimintahäiriö: Rosiglitatsonihoidon jälkeen kirroottisilla potilailla, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh B) maksan toimintahäiriö, vapaan aineen C_{max} oli 2-kertainen ja AUC 3-kertainen normaalihenkilöihin verrattuna. Potilaiden välinen vaihtelu oli suurta, ja sitoutumattoman aineen AUC

vaihteli 7-kertaisesti. Riittäviä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on toiminnallinen maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi AVAGLIMia ei tule käyttää, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Potilaista, joilla oli munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti ja jotka olivat pitkäaikaisessa dialyysihoidossa, ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja verrattuna terveistä mitattuun rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan. Tietoa ei ole saatavilla glimepiridin käytöstä potilailla, jotka ovat munuaisdialyysissä (ks. kohta 4.3).

Glimepiridillä tehty toistuvan annoksen titraustutkimus annoksilla 1-8 mg vuorokaudessa 3 kuukauden ajan 16:lla tyyppi 2 diabeetikolla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta, osoitti, että kaikilla potilailla, joilla kreatiinipuhdistuma oli alle 22 ml/min, verensokerin hallintaan riitti annos 1 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

AVAGLIMilla ei ole suoritettu tutkimuksia eläimillä. Seuraavat tiedot on saatu tutkimuksista, joissa rosiglitatsonia tai glimepiridiä on annettu yksinään.

Rosiglitatsoni

Eläintutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joilla voi olla merkitystä kliinisessä käytössä, olivat seuraavat: plasman volyymin lisääntyminen ja siihen liittyvä punasoluparametrien lasku ja sydämen painon nousu. Myös maksan paino, plasman ALAT (vain koiralla) ja rasvakudos lisääntyivät. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu muiden tiatsolidiinidionien yhteydessä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rosiglitatsonin antoon rotille tiineyden loppupuolella liittyi sikiökuolemia ja sikiön kehityksen hidastumista. Lisäksi rosiglitatsoni esti estradiolin ja progesteronin tuotantoa munasarjoissa ja alensi näiden hormonien pitoisuutta plasmassa, mikä vaikuttaa estrukseen/kuukautiskiertykseen ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.4).

Familiaalisen paksusuolen adenomatoottisen polypoosin eläinmallissa (FAP) rosiglitatsoniannokset, jotka olivat 200-kertaiset farmakologisesti vaikuttavaan annokseen nähden, lisäsivät kasvainten lukumäärää paksusuolella. Tämän havainnon merkitys on tuntematon. Kuitenkin rosiglitatsoni edisti erilaistumista ja mutageenisten muutosten korjaantumista ihmisen koolonkarsinoomasoluissa *in vitro*. Rosiglitatsoni ei myöskään ollut genotoksinen *in vivo* ja *in vitro* tutkimussarjoissa eikä paksusuolen kasvaimista ollut näyttöä kahden jyräjäälajin elinajan tutkimuksissa.

Glimepiridi

Prekliinisiä vaikutuksia todettiin vain altistuksilla, joita pidettiin huomattavan suurina maksimaaliseen ihmisen altistukseen nähden, mikä osoittaa, että kliininen merkitys on vähäistä tai vaikutukset johtuivat valmisteiden farmakodynaamisesta vaikutuksesta (hypoglykemia). Nämä perustuivat konventionaalisiin turvallisuutta tarkasteleviin farmakologisiin, toistuvan annostelun toksikologisiin, genotoksikologisiin, karsinogeenisuus- ja hedelmällisyystutkimuksiin. Sikiönkehitystä sekä pre- ja postnataalikehitystä tarkastelevissa tutkimuksissa ilmeni silmien malformaatiota, luurangon anomaliaita, keskenmenoja sekä lisääntynyt sikiöiden kuolemafrekvenssi.

Lisääntymistoksisuuslöydökset saattavat liittyä glimepiridin farmakodynaamisiin vaikutuksiin. Glimepiridi erittyy imettävien rottien maitoon. Emorotille annetut korkeat annokset aiheuttavat hypoglykemiaa imevissä nuorissa rotissa (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

4 mg/4 mg

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Hypromelloosi (E464)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Rautaoksidi musta (E172)

Rautaoksidi punainen (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Himmeä läpipainopakkaus (PVC/PVDC/aluminium). Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84 tai 112 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27. kesäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVAGLIM 8 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää rosiglitatsonimaleaattia määrän, joka vastaa 8 mg rosiglitatsonia ja 4 mg glimepiridiä.

Apuaine:

- sisältää laktoosia (noin 235 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Punainen, kaksoiskupera, pyöristetty kolmikulmainen tabletti, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”8/4” toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVAGLIM on tarkoitettu käytettäväksi tyypin 2 diabetespotilailla, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan optimaalisella annostuksella sulfonyyliureaa yksinään ja joille metformiini ei sovi vasta-aiheiden vuoksi tai jos potilas ei siedä metformiinia.

4.2 Annostus ja antotapa

AVAGLIM-hoito tulee määrittää yksilöllisesti jokaiselle potilaalle. Ennen AVAGLIM-hoidon aloitusta potilaalle on tehtävä asianmukainen kliininen arvio, jotta voidaan arvioida potilaan riski saada hypoglykemia (ks. kohta 4.4).

AVAGLIM tulee ottaa kerran vuorokaudessa hieman ennen ateriaa tai aterian yhteydessä (tavallisesti päivän ensimmäisen aterian yhteydessä). Jos jokin annos unohtuu, seuraavaa annosta ei saa suurentaa.

Potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan glimepiridillä yksinään (yleensä 4 mg). Ennen kuin potilas siirretään AVAGLIM-hoitoon, tulisi harkita sen komponenttien antamista samanaikaisesti erillisinä valmisteina. Silloin kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa vaihtoa glimepiridi-monoterapiasta AVAGLIM-hoitoon voidaan harkita. Aloitusannos on 4 mg vuorokaudessa rosiglitatsonia plus 4 mg vuorokaudessa glimepiridiä (annettuna yhtenä AVAGLIM 4 mg/4 mg tablettina).

Potilaat, joille ei saada riittävää sokeritasapainon hallintaa käyttäen vähintään puolta maksimiannoksesta jotain muuta sulfonyyliureaa (lukuun ottamatta klooripropamidia, ks. kohta 4.4). Rosiglitatsonia annoksella 4 mg tulisi antaa samanaikaisesti jo käytetyn sulfonyyliurea-annoksen kanssa. Kun sokeritasapaino on vakaa näillä annoksilla, voidaan aloittaa AVAGLIM-hoito aloitusannoksella 4 mg rosiglitatsonia/4 mg glimepiridiä kerran vuorokaudessa.

AVAGLIMia voidaan käyttää korvaamaan samanaikainen sulfonyyliurea- ja rosiglitatsonilääkitys meneillään olevassa kaksoishoidossa edellyttäen, että potilaalla on jo ainakin puolet sulfonyyliurean maksimiannoksesta.

Rosiglitatsoni-komponentin annos voidaan suurentaa 8 viikon kuluttua, jos on tarpeen. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 8 mg rosiglitatsonia/4 mg glimepiridiä (annettuna yhtenä AVAGLIM 8 mg/4 mg tablettina kerran vuorokaudessa). Rosiglitatsonin lisäys annokseen 8 mg/vrk on tehtävä varovaisesti asianmukaisen kliinisen arvion jälkeen, jolloin arvioidaan potilaan riski saada nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos hypoglykemiaoireita ilmaantuu, potilaalle tulee taas määrätä AVAGLIMin komponentteja erillisinä lääkkeinä ja glimepiridiannosta tulee muuttaa tarpeen mukaan.

Läkkäät potilaat

Koska heikentynyt munuaistoiminta on mahdollista, hoidon aloitus ja ylläpito AVAGLIMilla on iäkkäillä potilailla tehtävä lääkärin tiiviin valvonnan alaisena, koska näillä potilailla on suurentunut hypoglykemiaaivapumus (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min):

- Potilailla, jotka siirretään AVAGLIM-hoitoon muista sulfonyyliureahoidoista kuin glimepiridistä, saattaa olla suurentunut hypoglykemiaaivapumus (ks. kohta 4.4). Asianmukainen seuranta on aiheellista.

AVAGLIMin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita, joilla on vaikea munuaisten toiminnanvajaumus (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintapotilaat

AVAGLIMin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita, joilla on maksan toiminnanvajaumus (ks. kohta 4.3).

Lapset ja nuoret

AVAGLIMin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

AVAGLIMin käyttö on vasta-aiheista, kun hoidetaan potilaita:

- jotka ovat yliherkkiä rosiglitatsonille, glimepiridille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille tai jollekin apuaineelle
- joilla on tai on ollut sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokat I-IV)
- joilla on akuutti koronaaivapumus (epästabiiili angina pectoris, sydäinfarkti ilman ST-nousuja ja ST-nousufarkti, NSTEMI js STEMI) (ks. kohta 4.4)
- joilla on maksan vajaatoiminta
- joilla on vaikea munuaisten toiminnanvajaumus, ts. kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min (mukaan lukien dialyysi)
- joilla on insuliinista riippuvainen diabetes
- joilla on diabeteksesta johtuva ketoasidoosi tai diabeettinen kooma

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

AVAGLIM ei ole tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa ja sen vuoksi sitä ei tule käyttää diabeteksen oraalisessa kolmoishoidossa.

Seuraavat väittämät liittyvät AVAGLIMIin tai sen kahteen erilliseen vaikuttavaan aineeseen (rosiglitatsoni ja glimepiridi).

Hypoglykemia

AVAGLIMia saavilla potilailla saattaa olla annosriippuvaisen hypoglykemian vaara (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa, että potilaita, joilla on meneillään rosiglitatsonin ja klooripropamidin samanaikainen lääkitys, ei siirretä AVAGLIM-lääkitykseen, koska klooripropamidilla on pitkä puoliintumisaika, mikä voi lisätä hypoglykemiavaaraa. Jos potilaalla on hypoglykemian riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, alhainen ruumiinpaino, aliravitsemus, samanaikainen lääkitys tiettyjen muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5) tai jos potilaan elämäntavoissa tapahtuu muutos, saattaa olla tarpeen siirtyä käyttämään AVAGLIMin komponentteja erillisinä lääkkeinä ja titrata glimepiridiannosta alaspäin. Siirtymistä insuliiniin tulisi harkita stressitilanteissa (esim. trauma, leikkaus, infektiot).

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Tiatsolidiinidionit voivat aiheuttaa nesteretentiota, mikä saattaa pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita. Rosiglitatsoni voi aiheuttaa annosriippuvaista nesteretentiota. Nesteretention mahdollista osuutta painonnousuun tulee arvioida yksilöllisesti, sillä nopeaa ja liiallista painonnousua on hyvin harvoin raportoitu nesteretention löydöksenä. Kaikkia potilaita tulee seurata nesteretentioon liittyvien hättävien vaikutusten varalta, joihin kuuluu mm. painonnousu ja sydämen vajaatoiminta. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka saavat samanaikaisesti insuliinia, potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski sekä potilaita, joiden sydänreservi on alentunut. Rosiglitatsonihoito tulee keskeyttää, jos sydämen tilassa ilmenee heikentymistä.

Sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin esiintyneen useammin myös potilailla, joilla oli anamneesissa sydämen vajaatoiminta. Turvotusta ja sydämen vajaatoimintaa raportoitiin useammin myös iäkkäillä potilailla ja lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska tästä potilasryhmästä on vähän kokemuksia. Koska NSAID-lääkkeiden ja rosiglitatsonin käyttöön liittyy nesteretentio, samanaikainen käyttö saattaa lisätä turvotusriskiä.

Yhdistelmä insuliinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin enemmän sydämen vajaatoimintatapauksia, kun rosiglitatsonia annettiin yhdessä insuliinin kanssa. Sekä insuliiniin että rosiglitatsoniin liittyy nesteretentiota. Samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen vaaraa ja saattaisi lisätä vaaraa saada iskeeminen sydänsairaus. Insuliini tulee lisätä potilaalla jo olevaan rosiglitatsonilääkitykseen vain poikkeustapauksissa ja huolellisen valvonnan alla.

Sydänlihaksen iskemia

Retrospektiivinen analyysi 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen yhdistetystä aineistosta viittasi siihen, että rosiglitatsonihoitoon saattaa liittyä suurentunut sydänlihaksen iskeemisten tapahtumien riski. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydänlihasiskemian vaarasta ovat kuitenkin riittämättömät (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa potilaista, joilla on iskeeminen sydänsairaus ja/tai perifeerinen valtimosairaus. Siksi varotoimenä rosiglitatsonin käyttöä ei suositella tällaisille potilaille, erityisesti potilaille, joilla on sydänlihasiskemian oireita.

Akuutti koronaaarisyndrooma (ACS)

Potilaita, joilla on akuutti koronaaarisyndrooma (ACS), ei ole tutkittu rosiglitatsonilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Ottaen huomioon sydämen vajaatoiminnan mahdollisuus tällaisilla potilailla rosiglitatsonihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on akuutti koronaaaritapahtuma ja hoito tulee keskeyttää akuutin vaiheen aikana (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminnan seuranta

Kliinisen käytön yhteydessä rosiglitatsonilla on raportoitu harvinaisina tapauksina maksan toiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.8). Rosiglitatsonin käytöstä on niukasti kokemusta potilaista, joiden maksaentsyymit ovat koholla (ALAT >2,5 kertaa normaalin yläraja). Siksi maksaentsyymit on tarkistettava kaikilta potilailta ennen AVAGLIM-hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen kliinisen arvion perusteella. AVAGLIM-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymit ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin yläraja) tai joilla on muita merkkejä maksasairaudesta. Jos ALAT-arvot kohoavat > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan rosiglitatsonihoidon

aikana, maksa-arvot tulee määrittää uudelleen mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot pysyvät > 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, hoito tulee keskeyttää. Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, joihin voivat kuulua selittämätön pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, väsymys, ruokahaluttomuus ja/tai tumma virtsa, maksaentsyymit tulee määrittää. Päätös siitä, jatketaanko potilaan hoitoa AVAGLIMilla, perustuu kliiniseen arvioon laboratoriotuloksia odotettaessa. Jos havaitaan keltaisuutta, lääkehoito tulee keskeyttää.

Silmät

Kliinisen käytön yhteydessä tiatsolidiinidioneilla, myös rosiglitasonilla, on raportoitu uusia tai vaikeutuneita diabeettisia makulan turvotustapauksia, joihin on liittynyt näön heikkeneminen. Monilla näistä potilaista oli samanaikainen perifeerinen turvotus. On epäselvää, onko rosiglitasonin ja makulan turvotuksen välillä suora korrelaatio, mutta lääkäreiden tulisi ottaa makulaturvotuksen mahdollisuus huomioon, jos potilaat kertovat näön heikkenemisestä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), saattaa olla suurentunut hypoglykemiaaara (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4). Asianmukainen seuranta on tarpeen.

Premenopausaaliset anovulatoriset naiset

Premenopausaaliset naiset ovat saaneet rosiglitatsonia kliinisissä tutkimuksissa. Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu hormonaalista epätasapainoa (ks. kohta 5.3), kuukautishäiriöihin liittyviä merkittäviä haittavaikutuksia ei ole todettu. Parantuneen insuliiniherkkyyden seurauksena ovulaatio voi palautua potilaille, jotka ovat anovulatorisia insuliiniresistenssin vuoksi. Potilaiden tulee olla tietoisia raskauden riskeistä (ks. kohta 4.6).

Painonnousu

Rosiglitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annosriippuvaista painonnousua, joka oli suurempaa yhteiskäytössä insuliinin kanssa. Tämän vuoksi painoa on syytä seurata säännöllisesti varsinkin kun se voi johtua nesteretentiosta, johon voi liittyä sydämen vajaatoiminta.

Veriarvojen seuranta

Rosiglitatsonihoitoon liittyy annosriippuvainen hemoglobiinitason lasku. Anemiariski on suurentunut AVAGLIM-hoidon aikana, jos lähtötason hemoglobiiniarvo ennen hoidon aloittamista on matala.

Ajoittainen veriarvojen seuranta (erityisesti leukosyytit ja trombosyytit) on tarpeen AVAGLIM-hoidon aikana.

Hoidettaessa G6PD-puutoksesta kärsiviä potilaita sulfonyyliureavalmisteilla voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan. Koska glimepiridi kuuluu sulfonyyliureoiden kemialliseen luokkaan, varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on G6PD-puutos ja on harkittava ei-sulfonyyliureavaihtoehtoa.

Luusto

Pitkääaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonihoitoa saaneilla potilailla, erityisesti naispotilailla (ks. kohta 4.8). Murtumista suurin osa on esiintynyt yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa. Naisilla ilmaantuvuuden suureneminen havaittiin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen ja se säilyi pitkäaikaisessa hoidossa. Murtumariski tulisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, etenkin naispotilaita, jotka saavat rosiglitatsonia.

Anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rosiglitasonia tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai indusioijia (esim. rifampisiini). Glimepiridiä tulee käyttää varoen, kun samanaikaisena lääkityksenä on CYP2C9:n estäjiä (esim. flukonatsoli) tai indusioijia (ks. kohta 4.5). Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin. AVAGLIM-annoksen muuttamista suositetun annostuksen puitteissa tai muutoksia diabetes-hoitoon on myös harkittava.

Laktoosi-intoleranssi

AVAGLIM-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AVAGLIMilla ei ole tehty varsinaisia interaktiotutkimuksia. Avaglimin komponenttien samanaikainen käyttö potilailla ei kuitenkaan ole johtanut odottamattomiin interaktioihin kliinisissä tutkimuksissa eikä laajamittaisessa kliinisessä käytössä. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisten komponenttien osalta (rosiglitasoni ja glimepiridi).

Rosiglitasoni

In vitro-tutkimuksissa on todettu, että rosiglitasoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vain vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Kliinisesti merkityksellisiä interaktioita CYP2C9:n substraattien tai inhibiittoreiden kanssa ei ole odotettavissa.

Annettaessa rosiglitasonia samanaikaisesti gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) kanssa rosiglitasonin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui. Koska annosriippuvaisten haittavaikutusten riski saattaa kasvaa, rosiglitasonin annoksen lasku saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Annettaessa rosiglitasonia samanaikaisesti rifampisiin (CYP2C8:n indusoija) kanssa rosiglitasonin pitoisuus plasmassa laski 66 %. Ei voida sulkea pois sitä, että muut indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat myös vaikuttaa rosiglitasonin altistukseen. Rosiglitasonin annoksen nosto saattaa olla tarpeen. Sokeritasapainoa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö oraalistien diabeteslääkkeiden metformiinin, glimepiridin, glibenklamidin ja akarboosin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä interaktioita rosiglitasonin kanssa.

Kliinisesti relevantteja interaktioita digoksiinin, CYP2C9:n substraatin varfariinin, CYP3A4:n substraattien nifedipiinin, etinyyliestradiolin tai noretindronin kanssa ei todettu rosiglitasonin samanaikaisen antamisen jälkeen.

Glimepiridi

Jos glimepiridiä käytetään samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa, glimepiridin hypoglykeemiseen vaikutukseen voi tulla sekä ei-toivottuja lisäyksiä että heikentymisiä. Tästä syystä muita lääkkeitä tulee ottaa vain lääkärin tietäessä asiasta (tai lääkärin määräyksestä). Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9:n (CYP2C9) vaikutuksesta. CYP2C9:n indusoijien (esim. rifampisiin) tai inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli) samanaikaisen annon tiedetään vaikuttavan sen metaboliaan.

Kirjallisuudessa raportoidut *in vivo* –interaktiotutkimuksen tulokset osoittavat, että glimepiridin AUC kasvaa noin kaksinkertaiseksi flukonatsolin vaikutuksesta, joka on yksi voimakkaimmista CYP2C9:n estäjistä.

Glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista saadun kokemuksen perusteella seuraavat interaktiot on syytä mainita.

Verensokeria alentavan vaikutuksen voimistumista, ja sen mukana joissakin tapauksissa hypoglykemiaa, voi esiintyä, kun otetaan jotakin seuraavista lääkeaineista, esim.:

fenyylibutatsoni, atsapropratsoni ja oksifenbutatsoni,
insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet,

sulfiinipyratsoni
tetyt pitkävaikutteiset sulfonamidit,

metformiini,
salisyilaatit ja p-aminosalisyylihappo,
anaboliset steroidit ja miespuoliset sukupuolihormonit,
kloramfenikoli,
kumariini-antikoagulantit,
fenfluramiini,
fibraatit,
ACE-estäjät,
fluoksetiini,
allopurinoli,
sympatolyytit,
syklo-, tro- ja ifosfamidit

tetrasykliinit,
MAO-estäjät,
kinoloni-antibiootit,
probenesidi,
mikonatsoli
pentoksifylliini (korkeat parente-
raaliset annokset),
tritokvaliini,
flukonatsoli

Seuraavat lääkeaineet voivat heikentää sulfonyyliureoiden verensokeria alentavaa vaikutusta ja näin ollen verensokerin kohoamista voi esiintyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti, esim.:

estrogeenit ja progestageenit,
salureetit, tiatsididiureetit,
kilpirauhasta stimuloivat lääkeaineet, glukokortikoidit,
fentiatsiini johdokset, klooripromatsiini,
adrenaliini ja sympatomimeetit,
nikotiinihappo (suuret annokset) ja nikotiinihappojohdokset,
laksatiivit (pitkäaikaikäyttö),
fenytoiini, diatsoksidi,
glukagoni, barbituraatit ja rifampisiini,
asetatsoliamidi.

H₂-antagonistit, betasalpaajat, klonidiini ja reserpiini voivat joko lisätä tai vähentää sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Lääkeaineet kuten betasalpaajat, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini saattavat peittää hypoglykemian tyypilliset sympaattiseen hermostoon liittyvät varoitusmerkit.

Alkoholin nauttiminen voi lisätä tai vähentää glimepiridin hypoglykeemistä vaikutusta odottamattomalla tavalla.

Glimepiridi voi joko lisätä tai heikentää kumariini johdosten vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

AVAGLIMista ei ole prekliinisiä eikä kliinisiä tietoja altistuksesta raskauden tai imettämisen aikana. Rosiglitasoni läpäisee ihmisen istukan ja sitä on todettu sikiön kudoksissa.

Saatavilla ei ole riittävästi tietoa AVAGLIMin kummankaan vaikuttavan aineen (rosiglitasoni ja glimepiridi) käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sen vuoksi AVAGLIMia ei tule käyttää raskauden aikana ja insuliinin käyttö on suositeltavaa. Jos potilas haluaa tulla raskaaksi tai on jo raskaana, AVAGLIM-hoito tulee lopettaa.

Sekä rosiglitasonia että glimepiridiä on todettu koe-eläinten maidossa. Ei tiedetä, altistaako imetys lapsen lääkkeelle. Sen vuoksi AVAGLIMia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ei ole tehty, joissa olisi selvitetty AVAGLIMin vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Siitä huolimatta hypoglykemiamahdollisuus on pidettävä mielessä harkittaessa potilaan

kykyä suorittaa tehtäviä, joissa vaaditaan harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja (esim. auton ajamista).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään alla AVAGLIMin molemmille komponenteille erikseen. Haittavaikutus esitetään yhdistelmävalmisteelle vain, jos sitä ei ole ilmoitettu AVAGLIMin jommalle kummalle aineosalle tai jos se on esiintynyt korkeammalla frekvenssillä kuin mitä on ilmoitettu yksittäisen komponentin yhteydessä.

AVAGLIM

Kaksoissokkotutkimuksista saadut tiedot vahvistavat, että samanaikaisesti annetun rosiglitasonin ja glimepiridin turvallisuusprofiili on samanlainen kuin molempien vaikuttavien aineiden yhdistetty haittavaikutusprofiili. Rajalliset tiedot AVAGLIMista ovat myös yhdenmukaiset tämän yhdistetyn haittavaikutusprofiilin kanssa.

Rosiglitasoni

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutukset eri hoitomalleissa on lueteltu alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaan. Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa frekvenssiluokka liittyy korkeampiin rosiglitasoniannoksiin. Frekvenssiluokat eivät selitä muita tekijöitä, kuten tutkimusten vaihtelevia kestoajoja, potilaan aikaisempaa terveydentilaa tai perusominaispiirteitä. Haittavaikutusten frekvenssiluokat, jotka perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eivät välttämättä heijasta haittavaikutusten frekvenssejä normaalin kliinisen käytön aikana. Frekvenssit raportoidaan seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$ ja melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, jotka on identifioitu yhteenvedosta, joka koski koskien kliinisiä tutkimuksia, joissa on ollut mukana yli 5000 rosiglitasonihoitoa saanutta potilasta. Jokaisen elinjärjestelmän kohdalla haittavaikutukset esitetään taulukossa rosiglitasonimonoterapiahoitomallin pienenevän frekvenssin mukaisesti. Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten frekvenssit rosiglitatsonilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen frekvenssi hoitomallin mukaan	
	Rosiglitatsoni monoterapiana	Rosiglitatsoni + sulfonyyliurea
Veri ja imukudos		
anemia	yleinen	yleinen
leukopenia		yleinen
trombosytopenia		yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
hyperkolesterolemia ¹	yleinen	yleinen
hypertriglyseridemia	yleinen	yleinen
hyperlipidemia	yleinen	yleinen
painonnousu	yleinen	yleinen
lisääntynyt ruokahalu	yleinen	melko harvinainen
hypoglykemia		hyvin yleinen
Hermosto		
huimaus*		yleinen
Sydän		
sydämen vajaatoiminta ²		yleinen
sydäniskemia ³ *	yleinen	yleinen
Ruoansulatuselimistö		
ummetus	yleinen	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos		
luunmurtumat ⁴	yleinen	yleinen
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat		
turvotus	yleinen	hyvin yleinen

* Näiden haittojen frekvenssiluokka kliinisten tutkimusten plaseboryhmässä on 'yleinen'.

¹ Hyperkolesterolemiaa ilmoitettiin esiintyneen jopa 5,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin rosiglitatsonilla (monoterapia, kaksois- tai kolmoishoito). Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot liittyivät sekä LDL-kolesterolin että HDL-kolesterolin nousuun, mutta kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde ei muuttunut tai parani pitkäaikaistutkimuksissa. Kaiken kaikkiaan nämä muutokset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia eivätkä yleensä vaatineet hoidon keskeyttämistä.

² Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuuden on todettu lisääntyneen, kun rosiglitatsoni on lisätty sulfonyyliureahoitoon (joko kaksois- tai kolmoishoito). Vajaatoimintaa esiintyi useammin rosiglitatsoniannoksella 8 mg verrattuna 4 mg:n annokseen (päivittäinen kokonaisannos). Sydämen vajaatoimintaa ilmeni 2,4 %:lla yhdistelmähoitossa insuliinin kanssa (rosiglitatsoni yhdistettynä meneillään olevaan insuliinihoitoon) verrattuna 1,1 %:iin insuliinihoidolla yksinään. Lisäksi sydämen vajaatoimintapotilaille (NYHA-luokat I-II) tehty plasebo-kontrolloitu yhden vuoden tutkimus osoitti vajaatoiminnan pahenemista tai mahdollista pahenemista 6,4 %:lla rosiglitatsonilla hoidetuista potilaista verrattuna 3,5 %:iin plasebolla hoidetuista potilaista.

³ Retrospektiivinen analyysi yhdistetystä 42 lyhytaikaisen kliinisen tutkimuksen aineistosta osoitti, että tyypillisesti sydämen iskemiaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi ryhmissä, joilla rosiglitatsoni sisältyi hoitoon (2,00 %) kuin vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa saavissa ryhmissä (1,53 %) [riskisuhde 1,30 (95 % CI 1,004-1,69)]. Riski suureni, kun rosiglitatsoni lisättiin meneillään

olevaan insuliinihoitoon. Riski oli suurempi myös potilailla, jotka saivat nitraatteja iskeemiseen sydäntautiin. Retrospektiivistä analyysiä päivitettiin tiedoilla 10 lisätutkimuksesta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit, mutta eivät olleet saatavilla alkuperäisen analyysin aikaan. Sydänlihaksen iskemiaan tyypillisesti liitettävien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ryhmiä, joilla rosiglitatsoni sisältyi hoitoon (2,21 %) ryhmiin, jotka saivat vaikuttavaa vertailuainetta tai plaseboa (2,08 %) [riskisuhde 1,098 (95 % CI 0,809-1,354)]. Prospektiivisessä kardiovaskulaarisessa päätetapahtumatutkimuksessa (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta) ensisijaisten päätetapahtumien, kardiovaskulaarisen kuoleman tai sairaalaanoton, esiintyvyys oli sama rosiglitatsoni- ja aktiivivertailuryhmissä [riskisuhde 0,99 (95 % CI 0,85-1,16)]. Kahdessa muussa pitkäaikaisessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (9620 potilasta, tutkimuksen kesto yli 3 vuotta molemmissa tutkimuksissa), jossa rosiglitatsonia verrattiin muutamiin muihin hyväksytyihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai plaseboon, sydäniskemian mahdollista riskiä ei ole voitu vahvistaa eikä sulkea pois. Kaiken kaikkiaan saatavilla olevat tiedot sydäniskemian vaarasta ovat riittämättömät.

⁴ Pitkäaikaiset tutkimukset osoittavat, että luunmurtumien ilmaantuvuus on suurentunut rosiglitatsonia käyttävillä potilailla, erityisesti naispotilailla. Monoterapiatutkimuksessa luunmurtumien ilmaantuvuus naisilla oli 9,3 % rosiglitatsoniryhmässä (2,7 potilasta 100 potilasvuotta kohti), 5,1 % metformiiniiryhmässä (1,5 potilasta 100 potilasvuotta kohti) ja 3,5 % glibenklamidiryhmässä (1,3 potilasta 100 potilasvuotta kohti). Toisessa pitkäaikaisessa tutkimuksessa havaittiin luunmurtumien ilmaantuvuuden suureneminen yhdistetyssä rosiglitatsoniryhmässä verrattuna aktiivivertailuryhmään [8,3 % vs 5,3 %, riskisuhde 1,57 (95 % CI 1,26-1,97)]. Murtumariski näytti olevan suurempi naisilla verrattuna vertailuryhmään [11,5 % vs 6,3 %, riskisuhde 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)], kuin miehillä verrattuna vertailuryhmään [5,3 % vs 4,3 %, riskisuhde 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Lisätietoa tarvitaan, jotta voidaan arvioida, suureneeko murtumariski miehillä pitkäaikaisessa seurannassa. Murtumista suurin osa oli raporttien mukaan yläraajoissa ja alaraajojen distaalisissa osissa (ks. kohta 4.4).

Rosiglitatsonilla tehdyissä kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa ALAT-arvon nousu normaaliarvon ylärajaan nähden kolminkertaiseksi oli sama kuin plasebolla (0,2 %) ja pienempi kuin vertailuvalmisteilla (0,5 % metformiini/sulfonyyliureat). Maksaan ja sappiteihin liittyviä haittatapahtumia oli kaikkiaan <1,5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä ja ilmaantuvuus oli plaseboa saaneilla sama.

Tietoa kliinisen käytön yhteydessä

Kliinisistä tutkimuksista saatujen haittavaikutusten lisäksi taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, jotka on todettu rosiglitatsonin kliinisen käytön yhteydessä. Frekvenssit määritellään seuraavasti: harvinainen $\geq 1/10,000$, $<1/1000$ ja hyvin harvinainen $<1/10,000$ mukaan lukien yksittäiset raportit.

Taulukko 2. Haittavaikutusten frekvenssit kliinisen käytön yhteydessä

Haittavaikutus	Frekvenssi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
nopea ja liiallinen painonnousu	hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. Iho ja ihonalainen kudos)	
anafylaktinen reaktio	hyvin harvinainen
Silmät	
makulan turvotus	harvinainen
Sydän	
sydämen vajaatoiminta / keuhkoödeema	harvinainen
Maksa ja sappi	
maksan vajaatoiminta, joka pääasiallisesti ilmenee kohonneina maksaentsyymiarvoina ⁵	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos (ks. Immuunijärjestelmä)	
angioedeema	hyvin harvinainen
ihoreaktiot (esim. urtikaria, kutina, ihottuma)	hyvin harvinainen

⁵Harvinaisia tapauksia, joissa maksaentsyymit ovat kohonneet ja maksan toimintahäiriöitä on esiintynyt. Hyvin harvoissa tapauksissa siihen on liittynyt kuolema.

Glimepiridi

Tietoa kliinisistä tutkimuksista sekä kliinisen käytön yhteydessä

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset elinjärjestelmän ja frekvenssin mukaan. Frekvenssiluokat perustuvat tietoon, joka on saatu glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista. Frekvenssit määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$) ja hyvin harvinainen ($<1/10,000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

Taulukko 3. Glimepiridin haittavaikutusten frekvenssit, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisen käytön aikana

Haittavaikutus	Frekvenssi
Veri ja imukudos	
agranulosytoosi	harvinainen
granulosytopenia	harvinainen
pansytopenia	harvinainen
hemolyyttinen anemia	harvinainen
trombosytopenia	harvinainen
leukopenia	harvinainen
erytrosytopenia	harvinainen
Immuunijärjestelmä⁶	
allerginen vaskuliitti	hyvin harvinainen
yliherkkyysoireet ⁷	hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hypoglykemia ⁸	hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	
oksentelu	hyvin harvinainen
ripuli	hyvin harvinainen
pahoinvointi	hyvin harvinainen
mahan turvotus	hyvin harvinainen
mahakipu	hyvin harvinainen
epämukava tunne mahassa	hyvin harvinainen
Maksa ja sappi⁹	
hepatiitti ¹⁰	hyvin harvinainen
maksan toimintahäiriö (esim. kolestaasi ja keltaisuus)	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos¹¹	
ihon valoherkistyminen	hyvin harvinainen
Tutkimukset	
seerumin natriumtason lasku	hyvin harvinainen

⁶ Ristiallergia sulfonyyliureoiden, sulfonamidien tai vastaavien lääkeaineiden kanssa on mahdollinen.

⁷ Lievät yliherkkyysoireet voivat kehittyä vakaviksi reaktioiksi, jolloin esiintyy hengenahdistusta, verenpaineen laskua ja joskus shokki.

⁸ Perustuen tietoihin muista sulfonyyliureoista hypoglykemia saattaa olla pitkittynyttä.

Hypoglykeemisiä reaktioita voi harvoin ilmaantua välittömästi ja ne voivat olla vakavia eivätkä aina helposti korjattavissa.

⁹ Maksaentsyymien kohoamista saattaa esiintyä.

¹⁰ Hepatiitti voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

¹¹ Ihon yliherkkyysoireitä voi esiintyä, kuten kutinaa, ihottumaa ja urtikariaa.

Ohimeneviä näköhäiriöitä saattaa esiintyä erityisesti hoidon alussa. Tämä johtuu veren sokeritason muutoksista.

4.9 Yliannostus

AVAGLIMin yliannostuksesta ei ole tietoa.

Rosiglitatsonin yliannoksesta ihmiselle on rajallisesti tietoa. Vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rosiglitatsonia on annettu enimmillään 20 mg kerta-annoksina suun kautta ja se on ollut hyvin siedetty.

Sulfonyyliureoiden, myös glimepiridin, yliannoksesta saattaa seurata vakava, henkeä uhkaava 12-72 tuntia kestävä hypoglykemia, joka saattaa uusiutua ilmeisen toipumisen jälkeen. Oireet saattavat viivästyä jopa 24 tuntia annoksesta. Potilaan ottoa sairaalaan tulisi harkita.

Yliannostustilanteessa suositellaan asianmukaisen tukihoidon aloittamista potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Rosiglitatsoni ja glimepiridi sitoutuvat molemmat voimakkaasti proteiiniin eivätkä poistu elimistöstä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraalisten veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet; ATC koodi: A10BD04.

AVAGLIMissa on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, tiatsolidiinidioneihin kuuluva rosiglitatsonimaleaatti ja sulfonyyliureoihin kuuluva glimepiridi, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Tiatsolidiinidionit vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja sulfonyyliureat vaikuttavat pääasiassa stimuloimalla insuliinin vapautumista toimivista haiman betasoluista. Tutkimus, jossa verrattiin AVAGLIMia rosiglitatsoni- tai glimepiridimonoterapioihin, osoitti yhdistelmälääkkeen lisääntyneen hyödyn sokeritasapainon kontrollissa monoterapioihin verrattuna. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei todettu. Kliininen tutkimusohjelma tämän yhdistelmävalmisteen tueksi vertasi vain rosiglitatsonia ja glimepiridiä glimepiridi-monoterapiaan eikä monoterapiaan muilla sulfonyyliureoilla.

Rosiglitatsoni

Rosiglitatsoni on selektiivinen tumen PPAR γ (peroxisome proliferator activated gamma)-reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän diabeteslääke. Se alentaa verensokeripitoisuutta vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihasessa ja maksassa.

Rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentava vaikutus on osoitettu useissa tyypin 2 diabeteksen eläinmalleissa. Tyypin 2 diabeteksen eläinmalleissa rosiglitatsoni säilytti β -solufunktion, josta oli merkinä haiman saarekemassan ja insuliinin määrän lisääntyminen sekä manifestin korkean verensokeripitoisuuden kehittymisen estyminen. Rosiglitatsoni ei stimuloinut haiman insuliinineritystä eikä aiheuttanut hypoglykemiaa rotalle eikä hiirelle. Päämetaboliitti (parahydroksisulfaatti) hakeutuu voimakkaasti liukoiseen ihmisen PPAR γ -reseptoriin, ja se todettiin suhteellisen potentiksi glukoosinsietotutkimuksessa liikalihavalla hiirellä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että rosiglitatsonin verensokeripitoisuutta alentavat vaikutukset alkavat vähitellen ja lähes maksimaalinen paastoverensokerin väheneminen on todettavissa noin 8 viikon hoidon jälkeen. Parantuneeseen verensokeripitoisuuden hallintaan liittyi glukoosiarvojen alenemista sekä paastossa että aterian jälkeen.

Rosiglitatsonin käyttöön liittyi painonnousu. Mekanistisissa tutkimuksissa on osoitettu, että painonnousu pääasiassa johtui ihonalaisen rasvan lisääntymisestä samalla kun viskeraalisen ja maksassa olevan rasvan määrä laski.

Vaikutusmekanismin mukaisesti rosiglitasoni alensi insuliiniresistenssiä ja paransi haiman betasolujen toimintaa. Sokeritasapainon paranemiseen liittyi myös merkitsevä vapaiden rasvahappojen väheneminen. Seurauksena erilaisista, mutta toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista rosiglitasoni oraalisenä kaksoishoitona sulfonyyliurean tai metformiinin kanssa vaikutti additiivisesti verensokerin hallintaan tyypin 2 diabeetikkoja hoidettaessa.

Enimmillään kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettava rosiglitasoni sai aikaan pitkäaikaisen ja pysyvän sokeritasapainon hallinnan paranemisen (FPG ja HbA1c). Glukoosia alentava vaikutus oli voimakkaampi lihaviin potilaisiin. Rosiglitasonilla kliiniset päätepistetutkimukset ovat meneillään, joten sokeritasapainon paremman hallinnan pitkäaikaishyötyä ei ole vielä osoitettu.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa rosiglitasonia annoksilla 4-8 mg/vrk verrattiin metformiiniin (500-2000 mg/vrk) ja glibenklamidiin (2,5-15 mg/vrk), ja jossa hoito kesti 4-6 vuotta (mediaani 4 vuotta). Tutkimukseen osallistui 4351 hiljattain (≤ 3 vuoden sisällä) diagnosoitua tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla ei ollut aiempaa diabeteslääkitystä. Hoidon aloittaminen rosiglitasonilla pienensi merkittävästi monoterapiahoidon epäonnistumisen riskiä (glukoosin paastoarvo $> 10,0$ mmol/l); 63 % verrattuna glibenklamidiin (riskisuhde 0,37; CI 0,30-0,45) ja 32 % verrattuna metformiiniin (riskisuhde 0,68; CI 0,55-0,85) tutkimuksen aikana, aina 72 hoitokuukauteen saakka. Hoidon epäonnistumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli rosiglitasonia saaneilla potilailla 10,3 %, metformiinia saaneilla potilailla 14,8 % ja glibenklamidia saaneilla potilailla 23,3 %. Kaikkiaan 43 % potilaista rosiglitasoniryhmässä, 47 % potilaista glibenklamidiryhmässä ja 41 % potilaista metformiiniryhmässä vetäytyi pois tutkimuksesta muista syistä kuin monoterapiahoidon epäonnistumisesta johtuen. Näiden havaintojen vaikutusta sairauden etenemiseen tai mikro- tai makrovaskulaarisiin muutoksiin ei ole selvitetty (ks. kohta 4.8). Tässä tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia kyseisten hoitojen tunnettujen haittavaikutusprofiilien kanssa, mukaan lukien rosiglitasonilla todettu jatkuva painon nousu. Lisäksi havaittiin, että rosiglitasonihoitoa saaneilla naisilla oli suurentunut luumurtumien ilmaantuvuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) oli laaja (4447 tutkittavaa), avoin, prospektiivinen, kontrolloitu tutkimus (keskimääräinen seuranta-aika 5,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita, jotka olivat huonossa hoitotasapainossa metformiini- tai sulfonyyliureahoidosta huolimatta, ja jotka satunnaistettiin saamaan lisähoitona rosiglitasonia, metformiinia tai sulfonyyliureaa. Potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 7 vuotta. Ratkaiseva ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarinen sairaalahoidon vaativa tila (mukaan lukien sairaalahoidon vaativa sydämen vajaatoiminta) tai kardiovaskulaarinen kuolema. Keskimääräiset annokset satunnaistetun hoitojakson lopussa on ilmoitettu seuraavassa taulukossa:

Satunnaistettu hoito†	Annoksen keskiarvot (keskihajonta) satunnaistetun hoitojakson lopussa
Rosiglitasoni (peruslääkitys sulfonyyliurea tai metformiini)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyyliurea (peruslääkitys metformiini)	
Glimepiridi*	3,6 (1,8) mg
Metformiini (peruslääkitys sulfonyyliurea)	1995,5 (682,6) mg

* Vastaavat suhteelliset tehokkaat annokset (i.e. noin puolet maksimiannoksesta) muille sulfonyyliureoille (glibenklamidi ja gliklatsidi).

† Potilaat, jotka saivat määrättyä satunnaistettua hoitoa yhdessä oikean peruslääkityksen kanssa, ja joiden tiedot olivat arviointikelpoisia.

Ratkaisevien ensijaisten päätetapahtumien lukumäärässä ei havaittu eroa rosiglitasonin (321/2220) ja vaikuttavan vertailuaineen (323/2227) välillä (riskisuhde 0,99, CI 0,85-1,16), joten etukäteen määriteltynä yhdenvertaisuuskriteeri 1,20 täyttyi (yhdenvertaisuus $p = 0,02$). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien riskisuhde ja luottamusväli olivat: mistä tahansa syystä johtuva kuolema (riskisuhde

0,86, CI 0,68 – 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulaarinen kuolema, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus) (riskisuhde 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulaarinen kuolema (riskisuhde 0,84, CI 0,59-1,18), akuutti sydäninfarkti (riskisuhde 1,14, CI 0,80-1,63) ja aivohalvaus (riskisuhde 0,72, CI 0,49-1,06). 18 kuukautta kestäneessä alatutkimuksessa rosiglitasoni-lisälääkitys kaksoishoitona oli yhdenvertainen sulfonyyliurea-metformiini-yhdistelmän kanssa HbA1c-arvon alenemisen suhteen. Lopullisessa 5 vuoden tulosten analyysissä todettiin lähtötason HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,14 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitasoni lisättiin metformiinihoitoon, ja 0,17 %:n suureneminen potilailla, joille sulfonyyliurea lisättiin metformiinihoitoon potilaiden saadessa satunnaistettua kaksoishoitoa (hoitojen välinen ero $p < 0,0001$). Lisäksi todettiin HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen 0,24 %:n pieneneminen potilailla, joille rosiglitasoni lisättiin sulfonyyliureahoitoon, ja 0,10 %:n pieneneminen potilailla, joille metformiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon (hoitojen välinen ero $p = 0,0083$). Rosiglitasonihoitoa saavien potilaiden ryhmässä todettiin merkitsevä sydämen vajaatoiminnan (kuolemaanjohtava ja ei-kuolemaanjohtava) (riskisuhde 2,10, CI 1,35-3,27) ja luunmurtumien (riskisuhde 1,57, CI 1,26-1,97) ilmaantuvuuden suureneminen vaikuttavaan vertailuaineeseen verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kaiken kaikkiaan 564 potilasta vetäytyi kardiovaskulaarseurannasta, mikä vastasi 12,3 % rosiglitasonihoitoa saaneista potilaista ja 13 % vertailuryhmän potilaista. Tämä menetys edusti 7,2 % potilasvuosista kardiovaskulaaritapahtumien seurannassa ja 2,0 % potilasvuosista mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman seurannassa.

Glimepiridi

Glimepiridi on suun kautta otettava sulfonyyliurearyhmään kuuluva diabeteslääke. Sitä voidaan käyttää insuliinista riippumattoman diabetes mellituksen hoitoon. Glimepiridi vaikuttaa pääasiallisesti stimuloimalla insuliinin vapautumista haiman betasoluista. Kuten muillakin sulfonyyliureoilla tämä vaikutus perustuu haiman betasolujen parantuneeseen vasteeseen fysiologiselle sokeristimulokselle. Lisäksi glimepiridillä näyttää olevan huomattavia haiman ulkopuolisia vaikutuksia, joita väitetään olevan myös muilla sulfonyyliureoilla.

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin eritystä sulkemalla ATP-riippuvaiset kaliumkanavat betasolun seinämässä. Kaliumkanavien sulkeutuminen johtaa betasolun depolarisaatioon ja siitä on seurauksena kalsiumkanavien avautuminen – mikä johtaa lisääntyneeseen kalsiumin virtaukseen soluun. Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen eksosytoosilla.

Glimepiridi sitoutuu suurella vaihtotajuuudella betasolun kalvoproteiiniin, joka liittyy ATP-herkkään kaliumkanavaan. Glimepiridi sitoutuu eri kohtaan kuin yleensä muut sulfonyyliureat.

Haiman ulkopuolisia vaikutuksia ovat mm. perifeeristen kudosten parantunut insuliiniherkkyys ja maksan alentunut insuliinin käyttö.

Glimepiridi lisää hyvin nopeasti glukoosia aktiivisesti kuljettavien molekyylien määrää lihas- ja rasvasolujen seinämissä, mikä johtaa glukoosin oton stimulaatioon. Glimepiridi lisää glukosyyli-fosfatidyyli-inositoli-spesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glukogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa. Glimepiridi estää maksan glukoosin tuotantoa lisäämällä fruktoosi-2,6 bifosfaatin solunsisäistä pitoisuutta, joka vuorostaan estää glukoneogeneesiä.

Pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on annosriippuvainen ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle eli insuliinin erityksen vähenemiselle, on yhä havaittavissa glimepiridihoidon aikana. Tehossa ei havaittu merkittävää eroa otettaessa lääke 30 min ennen tai juuri ennen ateriaa. Diabeetikoilla voidaan saavuttaa hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi yhdellä annoksella vuorokaudessa.

Vaikka glimepiridin hydroksimetaboliitti sai aikaan pienen mutta merkittävän glukoositason laskun seerumissa, sen osuus lääkkeen kokonaisvaikutuksesta on vain vähäinen.

5.2 Farmakokinetiikka

AVAGLIM

Suun kautta annetuilla glimepiridin kerta-annoksilla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia rosiglitatsonin vakaan tilan farmakokinetiikkaan 14 terveen vapaaehtoisen aikuisen elimistössä. Glimepiridin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot eivät pienentyneet kliinisesti merkitsevästi, kun rosiglitatsonia annettiin toistuvasti kahdeksan päivän ajan terveille vapaaehtoisille aikuisille.

Paasto-olosuhteissa tehdyssä bioekvivalenssitutkimuksessa (mitattuna rosiglitatsonin AUC:llä ja $C_{\max}$:illa ja glimepiridin AUC:llä) rosiglitatsoni ja glimepiridi yhdistelmätablettina 4 mg/4 mg oli bioekvivalentti erillisinä komponentteina samanaikaisesti annettujen rosiglitatsoni 4 mg:n ja glimepiridi 4 mg:n kanssa.

Annettaessa 4 mg/4 mg yhdistelmätabletti ruoan kanssa imeytymisnopeus ja -laajuus olivat yhdenmukaiset verrattuna 4 mg rosiglitatsonin ja 4 mg glimepiridin samanaikaiseen antoon. Annettaessa 4 mg/4 mg:n yhdistelmävalmiste ruoan kanssa johti lisääntyneeseen glimepiridialtistukseen verrattuna tilanteeseen, kun tabletti annetaan paasto-olosuhteissa. Glimepiridin AUC_{0-t} kasvoi keskimäärin 30 %, AUC_{0-inf} 19 % ja $C_{\max}$ nousi 55 %. Rosiglitatsonin $C_{\max}$ -arvot pienenevät keskimäärin 32 % annettaessa tabletti ruoan kanssa.

Glimepiridin AUC kasvoi ja $C_{\max}$ nousi suhteessa annokseen annettaessa rosiglitatsoni-glimepiridi – kombinaatiota 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg sekä 4 mg/4 mg.

Seuraavat tiedot kuvastavat AVAGLIMin kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Rosiglitatsoni

Imeytyminen

Rosiglitatsonin absoluuttinen hyötyosuus sekä 4 että 8 mg:n oraalisen annoksen jälkeen on noin 99 %. Rosiglitatsonin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Pitoisuus plasmassa pysyy suunnilleen samassa suhteessa annokseen eri hoitoannoksia käytettäessä.

Rosiglitatsonin anto ruoan kanssa ei muuttanut kokonaisaltistusta (AUC), joskin $C_{\max}$ aleni hiukan (n. 20-28 %) ja $t_{\max}$ piteni (n. 1,75 h) verrattuna tyhjiin mahaan otettuun annokseen. Näillä vähäisillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, eikä rosiglitatsonia siksi tarvitse ottaa mihinkään tiettyyn aikaan ruokailuun nähden. Mahan pH:n nousu ei vaikuta rosiglitatsonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Rosiglitatsonin jakautumistilavuus on noin 14 l terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Rosiglitatsoni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (n. 99,8 %:sti) eikä pitoisuus tai ikä vaikuta siihen. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) proteiiniinsitoutuminen on hyvin voimakasta (> 99,99 %).

Metabolia

Rosiglitatsonin metabolia on laajaa, eikä lähtöainetta erityy lainkaan muuttumattomassa muodossa. Tärkeimmät metaboliatiet ovat N-demetylaatio ja hydroksylaatio, ja tämän jälkeen tapahtuva konjugaatio sulfaatin ja glukuronihapon kanssa. Päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti) osuutta rosiglitatsonin verensokeria alentavassa vaikutuksessa ihmisen elimistössä ei ole täysin selvitetty, eikä tämän metaboliitin osallistumista vaikutukseen voida sulkea pois. Tämä ei kuitenkaan aiheuta huolta turvallisuudesta hoidettaessa kohde- ja erityisryhmiä, koska maksan toimintahäiriö on vasta-aihe ja vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa oli mukana huomattava määrä iäkkäitä potilaita sekä potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että rosiglitatsoni metaboloituu lähinnä CYP2C8:n vaikutuksesta ja vähäisessä määrin CYP2C9:n vaikutuksesta.

Koska rosiglitatsoni ei estä merkittävästi CYP1A2-, 2A6-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A- eikä 4A-isoentsyymejä *in vitro*, merkittävät metaboliaan perustuvat yhteisvaikutukset näiden P450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Rosiglitatsoni esti kohtalaisesti CYP2C8:a (IC₅₀ 18 µM) ja vähän CYP2C9:a (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ks. kohta 4.5). Interaktiotutkimuksessa varfariinin kanssa *in vivo* todettiin, ettei rosiglitatsoni vaikuta CYP2C9:n substraatteihin *in vivo*.

Eliminaatio

Rosiglitatsonin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 3 l/h ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3-4 h. Merkkejä rosiglitatsonin odottamattomasta kumuloitumisesta kerran tai kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä ei ole. Tärkein poistumistie on virtsa, johon erittyy noin 2/3 annoksesta, kun taas ulosteen kautta erittyy noin 25 % annoksesta. Virtsaan tai ulosteeseen ei erity lääkettä muuttumattomassa muodossa. Radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli noin 130 h, mikä osoitti, että metaboliittien poistuminen on hyvin hidasta. Metaboliittien kertymistä plasmassa on odotettavissa toistuvan annon yhteydessä, etenkin päämetaboliitin (parahydroksisulfaatti), jonka odotetaan kertyvän 8-kertaisesti.

Glimepiridi

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen glimepiridi imeytyy täydellisesti (100 %) maha-suolikanavasta. Tutkimukset, joissa annettiin suun kautta kerta-annoksia terveille henkilöille ja toistuvia annoksia tyypin 2 diabeetikoille ovat osoittaneet, että glimepiridi imeytyy merkittävästi tunnin kuluessa annoksesta ja C_{max} saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluessa. Altistus (C_{max} ja AUC) olivat suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen terveiden henkilöiden elimistössä jakautumistilavuus oli 8,8 l (113 ml/kg) ja kokonaispuhdistuma 47,8 ml/min. Proteiiniin sitoutuminen oli yli 99,5 %.

Metabolia

Glimepiridi metaboloituu täydellisesti oksidatiivisen biotransformaation kautta sekä laskimonsisäisen että suun kautta annetun annoksen jälkeen. Päämetaboliitit ovat sykloheksyylihydroksimetyyli johdos (M1) ja karboksyyli johdos (M2). CYP2C9:n on osoitettu olevan mukana glimepiridin biotransformaatiossa M1:ksi. M1 metaboloituu edelleen M2:ksi yhden tai useamman sytosolientsyymien vaikutuksesta. M1:llä, mutta ei M2:llä on eläinmallissa noin 1/3 lähtöaineen farmakologisesta aktiviteetista. M1:n verensokeria alentavan vaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä.

Eliminaatio

Glimepiridin eliminaation puoliintumisaika on noin 5-8 tuntia. Kun ¹⁴C-glimepiridiä annettiin suun kautta, noin 60 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan seitsemän vuorokauden kuluessa ja M1 (vallitseva) sekä M2 vastasivat 80-90 %:sta virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta. Noin 40 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin ja M1 sekä M2 (vallitseva) vastasivat noin 70 %:sta ulosteisiin erittyneestä radioaktiivisuudesta. Muuttumatonta lääkeainetta ei erittynyt virtsaan eikä ulosteisiin. Laskimonsisäisen annon jälkeen potilailla ei ollut havaittavissa glimepiridin tai sen M1-metaboliitin merkittävää erittymistä sappeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä rosiglitatsonin tai glimepiridin farmakokinetiikassa ei todettu selviä eroja miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät potilaat: Yhdistetystä tutkimusaineistosta tehdyssä farmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin rosiglitatsonin tai glimepiridin farmakokinetiikkaan.

Maksan toimintahäiriö: Rosiglitatsonihoidon jälkeen kirroottisilla potilailla, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh B) maksan toimintahäiriö, vapaan aineen C_{max} oli 2-kertainen ja AUC 3-kertainen normaalihenkilöihin verrattuna. Potilaiden välinen vaihtelu oli suurta, ja sitoutumattoman aineen AUC

vaihteli 7-kertaisesti. Riittäviä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on toiminnallinen maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi AVAGLIMia ei tule käyttää, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Potilaista, joilla oli munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti ja jotka olivat pitkäaikaisessa dialyysihoidossa, ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja verrattuna terveistä mitattuun rosiglitatsonin farmakokinetiikkaan. Tietoa ei ole saatavilla glimepiridin käytöstä potilaille, jotka ovat munuaisdialyysissä (ks. kohta 4.3).

Glimepiridillä tehty toistuvan annoksen titraustutkimus annoksilla 1-8 mg vuorokaudessa 3 kuukauden ajan 16:lla tyypin 2 diabeetikolla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta, osoitti, että kaikilla potilailla, joilla kreatiinipuhdistuma oli alle 22 ml/min, verensokerin hallintaan riitti annos 1 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

AVAGLIMilla ei ole suoritettu tutkimuksia eläimillä. Seuraavat tiedot on saatu tutkimuksista, joissa rosiglitatsonia tai glimepiridiä on annettu yksinään.

Rosiglitatsoni

Eläintutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joilla voi olla merkitystä kliinisessä käytössä, olivat seuraavat: plasman volyymin lisääntyminen ja siihen liittyvä punasoluparametrien lasku ja sydämen painon nousu. Myös maksan paino, plasman ALAT (vain koiralla) ja rasvakudos lisääntyivät. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu muiden tiatsolidiinidionien yhteydessä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rosiglitatsonin antoon rotille tiineyden loppupuolella liittyi sikiökuolemia ja sikiön kehityksen hidastumista. Lisäksi rosiglitatsoni esti estradiolin ja progesteronin tuotantoa munasarjoissa ja alensi näiden hormonien pitoisuutta plasmassa, mikä vaikuttaa estrukseen/kuukautiskiertykseen ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.4).

Familiaalisen paksusuolen adenomatoottisen polypoosin eläinmallissa (FAP) rosiglitatsoniannokset, jotka olivat 200-kertaiset farmakologisesti vaikuttavaan annokseen nähden, lisäsivät kasvainten lukumäärää paksusuolessa. Tämän havainnon merkitys on tuntematon. Kuitenkin rosiglitatsoni edisti erilaistumista ja mutageenisten muutosten korjaantumista ihmisen koolonkarsinoomasoluissa *in vitro*. Rosiglitatsoni ei myöskään ollut genotoksinen *in vivo* ja *in vitro* tutkimussarjoissa eikä paksusuolen kasvaimista ollut näyttöä kahden jyrksijälajin elinajan tutkimuksissa.

Glimepiridi

Prekliinisiä vaikutuksia todettiin vain altistuksilla, joita pidettiin huomattavan suurina maksimaaliseen ihmisen altistukseen nähden, mikä osoittaa, että kliininen merkitys on vähäistä tai vaikutukset johtuivat valmisteiden farmakodynaamisesta vaikutuksesta (hypoglykemia). Nämä perustuivat konventionaalisiin turvallisuutta tarkasteleviin farmakologisiin, toistuvan annostelun toksikologisiin, genotoksikologisiin, karsinogeenisuus- ja hedelmällisyystutkimuksiin. Sikiönkehitystä sekä pre- ja postnataalikehitystä tarkastelevissa tutkimuksissa ilmeni silmien malformaatiota, luurangon anomaliaita, keskenmenoja sekä lisääntynyt sikiöiden kuolemafrekvenssi.

Lisääntymistoksisuuslöydökset saattavat liittyä glimepiridin farmakodynaamisiin vaikutuksiin. Glimepiridi erittyy imettävien rottien maitoon. Emorotille annetut korkeat annokset aiheuttavat hypoglykemiaa imevissä nuorissa rotissa (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

8 mg/4 mg

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Hypromelloosi (E464)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Rautaoksidi punainen (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Himmeä läpipainopakkaus (PVC/PVDC/aluminium). Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84 tai 112 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27. kesäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että lääketurvajärjestelmä, sellaisena kuin se on kuvattu versiossa 7.2, joka on esitetty myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1. on käytössä ja toiminnassa, ennen kuin valmiste tuodaan kauppaan ja niin kauan kuin valmiste on kaupan.

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja muut lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet sellaisina kuin ne on kuvattu riskienhallintasuunnitelman versiossa 4, joka on esitetty myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.2. sekä kaikissa CHMP:n hyväksymissä riskienhallintasuunnitelman päivityksissä.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen kanssa CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeiston mukaisesti.

Lisäksi päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- kun saatavilla on uutta tietoa, joka saattaa vaikuttaa voimassa olevaan turvallisuusspesifikaatioon, lääketurvasuunnitelmaan tai riskejä vähentäviin toimenpiteisiin
- 60 päivän kuluessa siitä, kun tärkeä (lääketurva- tai riskien vähentämis-) tavoite on saavutettu EMEA:n pyynnöstä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AVAGLIM 4 mg/4 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitasoni/glimepiridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää rosiglitasonimaleaattia vastaten 4 mg rosiglitasonia ja 4 mg glimepiridiä

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoa saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteistä tablettia

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
84 tablettia
112 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROTUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. (MM/YYYY)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä (numero)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AVAGLIM 4 mg/4 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVAGLIM 4 mg/4 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/glimepiridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (MM/YYYY)

4. ERÄNUMERO

Lot (numero)

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AVAGLIM 8 mg/4 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitasoni/glimepiridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää rosiglitasonimaleaattia vastaten 8 mg rosiglitasonia ja 4 mg glimepiridiä

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoa saat pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteistä tablettia

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
84 tablettia
112 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROTUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. (MM/YYYY)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä (numero)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AVAGLIM 8 mg/4 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVAGLIM 8 mg/4 mg kalvopäällysteinen tabletti
rosiglitatsoni/glimepiridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SmithKline Beecham Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (MM/YYYY)

4. ERÄNUMERO

Lot (numero)

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

AVAGLIM 4 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit
AVAGLIM 8 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit
rosiglitatsoni/glimepiridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- **Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.**
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- **Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Avaglim on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Avaglimia
3. Miten Avaglimia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Avaglimin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ AVAGLIM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Avaglim-tabletit ovat yhdistelmä kahdesta eri lääkkeestä nimeltään *rosiglitatsoni* ja *glimepiridi*. Näitä lääkkeitä käytetään **tyypin 2 diabeteksen** hoitoon.

Henkilöt, joilla on tyypin 2 diabetes, eivät tuota riittävästi insuliinia (hormoni, joka osallistuu verensokeriarvojen hallintaan) tai tuotettu insuliini ei toimi riittävän hyvin. Rosiglitatsoni ja glimepiridi toimivat yhdessä ja näin elimistö hyödyntää tuotettua insuliinia paremmin ja verensokeriarvot laskevat kohti normaalia.

2. ENNEN KUIN OTAT AVAGLIMIA

Jotta diabeteksesi hoito onnistuu, on tärkeää, että noudatat lääkärin antamia ruokavalio- ja elämäntapaohjeita sen lisäksi, että käytät Avaglimia.

Älä ota Avaglimia

- **jos olet allerginen** (yliherkkä) rosiglitatsonille, glimepiridille, jollekin Avaglimin apuaineelle (*lueteltu kohdassa 6*) tai muille lääkkeille, joita kutsutaan sulfonyyliureoiksi (kuten *glibenklamidi*) tai sulfonamideiksi
- **jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai vakava angina pectoris**, jota hoidetaan sairaalassa
- **jos sinulla on sydämen vajaatoiminta**, tai on ollut sydämen vajaatoimintaa
- **jos sinulla on maksasairaus**
- **jos sinulla on ollut diabeettinen ketoasidoosi** (diabeteksen komplikaatio, johon kuuluu nopea painonpudotus, pahoinvointi tai oksentelu)
- **jos sinulla on vakava munuaissairaus**
- **jos sinulla on tyypin 1 diabetes** – tämä vaatii erilaista hoitoa

→ **Tarkista lääkäriltä, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua. Älä ota Avaglimia.**

Ole erityisen varovainen Avaglimin suhteen

Avaglimia ei suositella alle 18-vuotiaille, koska turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

Jos sinulle on diagnosoitu angina pectoris (rintakipu) tai perifeerinen valtimosairaus (heikentynyt verenvirtaus jalkoihin):

→ **Tarkista asia lääkäriltä**, koska Avaglim ei ehkä sovi sinulle.

Hemolyyttinen anemia: Jos sinulla on perinnöllinen sairaus, jossa punasolut eivät tuota riittävästi G6PD-entsyymiä, Avaglim saattaa aiheuttaa sen, että punasolusi tuhoutuvat liian nopeasti (*hemolyyttinen anemia*).

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulla on tällainen sairaus, koska Avaglim ei ehkä sovi sinulle.

Tilanteet, joita tulee seurata

Avaglim ja muut diabeteslääkkeet voivat pahentaa tiettyjä olemassaolevia tautitiloja tai aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Sinun tulee seurata tiettyjä oireita käyttäessäsi Avaglimia voidaksesi vähentää ongelmien riskiä. Ks. kohta 'Seuraa onko sinulla merkkejä seuraavista tiloista' **kohdassa 4**.

Ovulaatio saattaa alkaa uudelleen

Naisilla, jotka ovat hedelmättömiä munasarjojen tilan vuoksi (kuten *polykystinen munasarjasyndrooma*), ovulaatio saattaa alkaa uudelleen, kun he aloittavat Avaglimin käytön. Jos tämä koskee sinua, käytä sopivaa ehkäisymenetelmää välttyäksesi ei-suunnitellulta raskaudelta (ks. kohta 'Raskaus ja imetys' jäljempänä tässä kohdassa 2).

Sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita

Avaglim saattaa vähentää tietyntyyppisten verisolujen määrää. Lääkäri tekee säännöllisesti verikokeita käyttäessäsi Avaglimia.

Munuaistesi toimintaa tarkistetaan

Jos sinulla on munuaissairaus tai olet yli 65-vuotias, munuaistesi toimintaa tulisi tarkistaa käyttäessäsi Avaglimia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai jos alat käyttää uusia lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat itsehoitovalmisteet.

Monet lääkkeet (tai alkoholi) voivat vaikuttaa siihen, miten Avaglim vaikuttaa verensokerisi määrään. Verensokerisi voi nousta liian korkeaksi tai laskea liian alhaiseksi (ks. kohta 'Alhainen verensokeri' kohdassa 4). Muutamia näin vaikuttavia lääkkeitä ovat:

- gemfibrosiili (käytetään **kolesterolin alentamiseen**)
- rifampisiini (käytetään **tuberkuloosin** ja muiden infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (käytetään **sieni-infektioiden** hoitoon)

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos epäilet ettei Avaglim vaikuta niin kuin pitäisi, erityisesti, jos käytät muita lääkkeitä. Annoksen muutos saattaa olla tarpeen tai muuttaa muita käyttämiäsi lääkkeitä.

Jotkut **korkean verenpaineen** hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten beta-salpaajat, klonidiini, guanetidiini tai reserpiini) voivat aiheuttaa sen, että tiedostat huomattavasti alhaisen verenpaineen varoitusmerkit (hikoilu, nopeat epäsäännölliset sydämenlyönnit).

→ **Verensokeritason tarkistus** säännöllisesti on erityisen tärkeää, jos käytät jotain näistä lääkkeistä, **siinäkin tapauksessa, että voitisi on hyvä**.

Avaglim voi myös voimistaa tai heikentää sellaisten lääkkeiden vaikutusta, jotka **estävät verihiyytymiä** (antikoagulantit kuten varfariini).

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät antikoagulantteja.

Raskaus ja imetys

- **Avaglimia ei suositella raskauden aikana.** Kerro lääkärille jos olet raskaana tai arvelet olevasi raskaana.
- **Älä imetä** käyttäessäsi Avaglimia. Aineosat voivat kulkeutua rintamaitoon ja voivat siten vahingoittaa vauvaasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Avaglim voi aiheuttaa huimausta tai laskea verensokerisi normaalia alhaisemmaksi (ks. 'Alhainen verensokeri' kohdassa 4).

→ **Älä aja tai käytä koneita**, ellei vointisi ole hyvä.

Avaglim sisältää laktoosia

Avaglim-tabletit sisältävät pienen määrän laktoosia. Potilaiden, jotka eivät siedä laktoosia tai joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, **ei tule ottaa tätä lääkettä**.

3. MITEN AVAGLIMIA OTETAAN

Käytä Avaglim-tabletteja juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Älä ota suositeltua annosta enempää. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon tabletteja otetaan

Tavallinen aloitusannos on yksi yhdistelmätabletti (4 mg rosiglitatsonia ja 4 mg glimepiridiä) kerran päivässä.

Noin 8 viikon kuluttua lääkäri saattaa suurentaa annostasi. Suurin sallittu annos on yksi 8 mg rosiglitatsoni/4 mg glimepiridi-yhdistelmätabletti kerran päivässä.

Kuinka tabletit otetaan

Niele tabletit veden kanssa.

Avaglim-tabletit on paras ottaa ruoan kanssa tai juuri ennen ruokaa, tavallisesti päivän ensimmäisen pääaterian kanssa. Ota tabletit joka päivä suunnilleen samaan aikaan ja noudata lääkärin antamia ruokavalio-ohjeita.

Jos otat enemmän Avaglimia kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota yhteys lääkärin tai apteekkiin saadaksesi neuvoa. Sinulla saattaa olla alhaisen verensokerin vaara ja tarve sairaalahoitoon.

Jos unohdat ottaa Avaglimin

Älä ota ylimääräisiä tabletteja korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota vain seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä lopeta Avaglimin käyttöä

Käytä Avaglimia niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Jos lopetat Avaglimin käytön, verensokerisi ei pysy hallinnassa ja voit tulla huonovointiseksi. Kerro lääkärille, jos haluat lopettaa lääkityksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Avaglim voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraa onko sinulla merkkejä seuraavista tiloista

Allergiset reaktiot: Nämä ovat hyvin harvinaisia Avaglimia käyttävillä henkilöillä. Oireina ovat:

- koholla oleva kutiava ihottuma (paukamat)

- turvotus, joskus kasvoissa tai suussa (*angioödeema*), mikä johtaa hengitysvaikeuksiin
- pyörtyminen
- **Ota välittömästi yhteys lääkäriin**, jos saat jonkin näistä oireista. **Lopeta Avaglimin käyttö.**

Nesteen kertyminen ja sydämen vajaatoiminta: Avaglim voi aiheuttaa sen, että elimistösi kertyy nestettä (*nesteretentio*), mikä johtaa turvotukseen ja painon nousuun. Ylimääräinen neste elimistössä voi pahentaa joitakin sydänvaivoja tai johtaa sydämen vajaatoimintaan. Tämä on todennäköisempää, jos käytät diabeteksesi hoitoon myös muita lääkkeitä (kuten insuliinia), jos sinulla on ongelmia munuaisten kanssa tai jos olet yli 65-vuotias. **Tarkista painosi säännöllisesti; jos se nousee nopeasti, kerro siitä lääkärille.** Sydämen vajaatoiminnan oireita ovat:

- hengästyneisyys, herääminen hengästyneenä yöllä
- väsyminen helposti kevyen fyysisen aktiviteetin, kuten kävelyn, jälkeen
- nopea painonnousu
- turvonneet nilkat tai jalat

→ **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos saat joitakin näistä oireista – joko ensimmäistä kertaa tai jos ne vaikeutuvat.

Matala verensokeri (*hypoglykemia*): Verensokerisi pitoisuus voi tietyissä tilanteissa laskea liian alas käyttäessäsi Avaglimia. Näitä ovat:

- muiden lääkkeiden käyttö diabeteksen hoitoon
- munuaissairaus
- alhainen ruumiinpaino tai niukka ruokavalio
- stressitilanteet (kuten trauma, leikkaukset tai infektiot)

Varhaiset matalan verensokerin oireet ovat:

- vapina, hikoilu, pyörtyminen
- hermostuneisuus, sydämentykytykset
- nälkä

Oireiden vakavuus voi lisääntyä, johtaen sekavuuteen ja tajunnan menetykseen.

→ **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos saat jonkin näistä oireista. Lääkeannoksesi on ehkä tarpeen pienentää.

Maksaongelmat: Ennen kuin aloitat Avaglimin käytön, sinulta otetaan verinäyte maksan toiminnan tarkistamiseksi. Tämä tarkistus saatetaan toistaa määräajoin. Maksaongelmien oireita saattavat olla:

- pahoinvointi ja oksentelu
- mahakipu
- ruokahaluttomuus
- tumma virtsa

→ **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos saat tällaisia oireita

Silmäongelmat: Verkkokalvon turvotus silmän takaosassa, mikä aiheuttaa näön hämärtymistä (*makulan turvotus*), saattaa olla diabetespotilaiden ongelma. Uusia tai vaikeutuneita makulan turvotustapauksia on esiintynyt harvoin Avaglimia ja sen kaltaisia lääkkeitä käyttävillä potilailla.

→ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos sinulla on huolta näkösi kanssa.

Luunmurtumat: Luunmurtumia saattaa esiintyä diabetespotilailla. Mahdollisuudet tällaiseen voivat olla suuremmat potilailla, erityisesti naispotilailla, jotka käyttävät rosiglitatsonia yli vuoden. Yleisimmin murtumat esiintyvät jaloissa, käsissä ja käsivarsissa.

Hyvin yleiset hättäväikutukset

Näitä esiintyy **useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä**

- normaalia alhaisempi verensokeri (*hypoglykemia*)
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus (*ödeema*)

Yleiset haittavaikutukset

Näitä esiintyy **korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä**

- rintakipu (*angina pectoris*)
- sydämen vajaatoiminta
- luunmurtumat
- painonnousu, lisääntynyt ruokahalu
- huimaus
- ummetus
- punasolujen määrän väheneminen (*anemia*), alhainen valkosolumäärä (*leukopenia*) ja veren hyytymiseen tarvittavien solujen määrä (*trombositopenia*)
- vähäinen veren kolesterolitason nousu, veren rasva-arvojen kohoaminen

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä esiintyy **korkeintaan yhdellä potilaalla 1000:sta**

- nestettä keuhkoissa (*keuhkoödeema*), joka aiheuttaa hengästyneisyyttä.
- verkkokalvon turvotus silmän takaosassa (*makulan turvotus*)
- punasolujen määrän väheneminen tai tietyntyyppisten valkosolujen väheneminen (*granulosytopenia*), joka voi olla vakavaa (*agranulosytoosi*), kaikkien verisolutyypin väheneminen (*pansytopenia*)
- maksa ei toimi niin hyvin kuin pitäisi (*maksaentsyymien kohoaminen*)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä esiintyy **korkeintaan yhdellä potilaalla 10000:sta**

- allergiset reaktiot, verisuonten tulehdus (*allerginen vaskuliitti*)
- ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle, mikä aiheuttaa ihottumaa
- maksatulehdus (*hepatiitti*), ihon muuttuminen keltaiseksi (*keltatauti*)
- nesteen kertymisestä johtuva nopea ja liiallinen painonnousu
- mahakipu, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu tai ripuli
- veren alentunut natriummäärä

Jos saat haittavaikutuksia

- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos jokin luetelluista haittavaikutuksista tulee vakavaksi tai hankalaksi tai jos huomaat jonkin haittavaikutuksen, jota ei ole mainittu tässä selosteessa.

5. AVAGLIMIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Avaglimia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Avaglim sisältää

Vaikuttavat aineet ovat rosiglitatsoni ja glimepiridi. Avaglim-tabletteja on eri vahvuusina. Yksi tabletti sisältää joko 4 mg tai 8 mg rosiglitatsonia ja 4 mg glimepiridiä.

Muut aineet ovat:

- natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
- hypromelloosi (E464)

mikrokiteinen selluloosa (E460)
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400
rautaoksidi musta ja/tai punainen (E172).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Avaglim 4 mg/4 mg tabletti on vaaleanpunainen, pyöristetty kolmikulmainen, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”4/4” toisella.

Avaglim 8 mg/4 mg tabletti on punainen, pyöristetty kolmikulmainen, jossa merkintä ”gsk” toisella puolella ja ”8/4” toisella.

Tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai tablettivahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

ГлаксoСмитКлайн 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 4 8 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>