

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg roziglitazon (roziglitazon-maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid (amely 390 mg metformin szabad bázisnak felel meg) tablettánként.

### Segédanyag:

A tabletta laktózt tartalmaz (kb. 6 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga filmbevonatú tabletta, egyik oldalon „gsk”, másikon „1/500” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek:

- akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban adott orális metformin-monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- hármas orális terápiában szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az AVANDAMET szokásos kezdő dózisa általában napi 4 mg roziglitazon és napi 2000 mg metformin-hidroklorid.

A roziglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8 mg roziglitazon és 2000 mg metformin-hidroklorid.

Az AVANDAMET teljes napi adagját két részletben kell bevenni.

Az AVANDAMET-re való áttérés előtt megfontolandó a roziglitazon adag fokozatos beállítása (az optimális metformin dózishoz hozzáadva).

Amikor klinikailag lehetséges, szóba jöhet a közvetlen áttérés a metformin-monoterápiáról az AVANDAMET-terápiára.

Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.

Hármas orális terápia (rozigitazon, metformin és szulfanilurea-származék) (lásd 4.4 pont)

- Metforminnal és szulfanilurea-származékkal kezelt betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET kezdő adagja napi 4 mg rozigitazon lehet, az addig alkalmazott dózist helyettesítő metformin adaggal. A betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a rozigitazon összetevő adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Hármas orális terápiában részesülő betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET helyettesítheti az addig kapott rozigitazon és metformin adagokat.

Megfelelő esetben a kezelés egyszerűsítése érdekében az AVANDAMET helyettesítheti az együtt adott rozigitazont és metformint az addig folytatott kettős vagy hármas orális terápiában.

#### Időskor

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, és az idős betegeknél gyakori a csökkent veseműködés, az AVANDAMET-et szedő időskorúak esetében szükséges a veseműködés rendszeres ellenőrzése (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nem szedhetnek AVANDAMET-et veseelégtelenségben vagy kóros veseműködésben szenvedő betegek, például  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin-szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülőkorúak

Az AVANDAMET nem javallt 18 életév alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságossági és hatékonysági adatok hiánya miatt ebben a korcsoportban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az AVANDAMET ellenjavallt a következő esetekben:

- túlérzékenység rozigitazonra, metformin-hidrokloridra vagy bármely segédanyagra
- szívelégtelenség vagy az anamnézisen előforduló szívelégtelenség (New York Heart Association [NYHA] I-IV fokozat)
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például
  - szív- vagy légzési elégtelenség
  - közelmúltban lezajlott szívinfarktus
  - shock
- májkárosodás
- akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.4 pont)
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma
- veseelégtelenség vagy kóros veseműködés, pl.  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin-szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.4 pont)
- akut állapotok, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - dehidratáció
  - súlyos fertőzés
  - shock
  - jódtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása (lásd 4.4 pont)
- szoptatás.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Tejsavas acidosis

A tejsavas acidosis egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely a metformin felhalmozódása következményeként fordulhat elő. A metforminnal kezelt betegeknél észlelt tejsavas acidosis esetek elsősorban szignifikáns veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegeknél fordultak elő. A tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb

rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplalás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely, hipoxiával társuló állapot.

#### Diagnózis:

A tejsavas acidosis jellemzője az acidosisos dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia, amelyet coma követ. A laborleletekben csökkent vér pH-értékek, 5 mmol/l-nél magasabb plazma laktát-értékek, növekedett anionhiány és laktát/piruvát arány található. Metabolikus acidosis gyanúja esetén a gyógyszer adását fel kell függeszteni és a beteget azonnal kórházba kell küldeni (lásd 4.9 pont).

#### Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin-szinteket rendszeresen kell ellenőrizni:

- legalább évente egyszer normális veseműködés esetén
- évente legalább 2-4-szer azoknál a betegeknél, akiknél a szérum kreatinin-szintek a normál értékek felső határán vannak és az idős betegeknél.

Az idős betegeknél a csökkent veseműködés gyakori és tünet nélküli. Különös óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol károsodhat a veseműködés, mint például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés indításakor, vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának az elején.

#### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A roziglitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyénenként kell értékelni a folyadékretenció lehetséges szerepét a súlygyarapodásban, mivel gyors és nagyfokú súlygyarapodást nagyon ritkán észleltek a folyadékretenció jeleként. Minden betegnél, különösen azoknál, akik egyidejűleg inzulint vagy szulfanilureát is kapnak, akiknél fennáll a szívelégtelenség veszélye és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretencióra utaló mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor.

Az AVANDAMET szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban történő alkalmazása esetén fokozódhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség kockázata (lásd 4.8 pont). Amikor az AVANDAMET szulfanilureával kombinációban történő alkalmazásának elindításáról döntenek, mérlegelni kell az alternatív terápiás lehetőségeket is. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, amikor az AVANDAMET-et kombinációban alkalmazzák, különösen ha inzulinnal, de akkor is, ha szulfanilureával.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is. Oedemát és szívelégtelenséget ugyancsak gyakrabban jelentettek idősebb betegeknél, valamint enyhe és közepesen súlyos veselégtelenségben szenvedőknél is. Óvatosság szükséges a 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az inzulin és a roziglitazon mind folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema rizikóját.

#### Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a roziglitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadékretenciót jár, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már beállított roziglitazon-kezeléshez csak kivételes esetben, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin.

#### Myocardialis ischaemia

Negyvenkét rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzése arra utal, hogy a roziglitazon-kezelés a myocardialis ischaemiás események fokozott kockázatával járhat együtt. Azonban, a cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek (lásd 4.8 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre ischaemiás szívbetegségben és/vagy perifériás artériás betegségben szenvedő betegek vonatkozásában.

Ezért elővigyázatosságból, roziglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott, különösen azoknál nem, akiknek myocardiális ischaemiás tünetei vannak.

#### Akut coronaria szindróma (ACS)

A roziglitazonnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban ACS-n átesett betegeket nem vizsgáltak. Tekintettel a szívelégtelenség kialakulásának eshetőségére ezen betegeknél, roziglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállásakor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére (lásd 4.3 pont).

#### A májfunkció monitorozása

A forgalombahozatal után szerzett tapasztalatok szerint ritkán előfordult hepatocellularis dysfunctio (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazonnal olyan betegeken, akikben a májenzim-értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim-értékeket minden betegben meg kell mérni az AVANDAMET-kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. Az AVANDAMET-terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim-értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese), vagy valamely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT-értékek az AVANDAMET-terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim-szinteket a lehető leghamarabb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT-érték továbbra is magasabb, mint a normál tartomány felső határának háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegeknél bármely májműködési zavarra utaló jel kialakulna, úgy mint megmagyarázhatatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét vizelet, a májenzimeket meg kell mérni. A laboratóriumi paraméterektől függő klinikai értékelés alapján lehet eldönteni, hogy folytatható-e az AVANDAMET-terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát le kell állítani.

#### Szembetegségek

A posztmarketing időszakban tiazolidin-dionok, köztük roziglitazon alkalmazásakor a látásélesség csökkenésével járó új diabeteses macula oedema kialakulásáról, vagy a meglévő rosszabbodásáról számoltak be. Számos érintett beteg egyidejű perifériás oedemát is jelzett. Nem egyértelmű hogy van-e közvetlen kapcsolat a roziglitazon és a macula oedema között, de ha a betegnek a látásélességével kapcsolatos panasa van, a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, és meg kell fontolnia, hogy szemészeti kivizsgálásra küldje a beteget.

#### Súlygyarapodás

A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, amely nagyobb mértékű volt, amikor inzulinnal kombinációban adták. Ezért a testsúlyt gondosan ellenőrizni kell, tekintettel arra, hogy ez a folyadékretenció következménye lehet, amihez szívelégtelenség társulhat.

#### Anaemia

A roziglitazon-kezeléshez dózisfüggő hemoglobinszint-csökkenés társul. Azoknál a betegeknél, akiknek a hemoglobinszintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata az AVANDAMET-kezelés alatt.

#### Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik az AVANDAMET-et szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg fokozott ellenőrzésére és az együtt adott gyógyszer adagjának a csökkentésére.

#### Műtét

Mivel az AVANDAMET metformin-hidrokloridot tartalmaz, ezért altatásban tervezett műtét előtt 48 órával a kezelést fel kell függeszteni, és általában csak újabb 48 óra eltelte után szabad újratekinteni.

#### Jódtartalmú kontrasztanyag adása

A radiológiai vizsgálatok során intravascularisan alkalmazott jódtartalmú kontrasztanyagok veseelégtelenséget okozhatnak. Ezért, a metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell

állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és normál értékeket találtak (lásd 4.5 pont).

#### Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a rozigitazont szedő nőbetegeknél (lásd 4.8 pont). A törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be. Nőknél ezt a gyakoribb előfordulást a kezelés első éve után észlelték, és az a hosszú távú kezelés egész időtartama alatt megmaradt. A csonttörések kockázatára gondolni kell a rozigitazonnal kezelt betegeket, különösen a nőbetegek gondozása során.

#### Egyéb óvintézkedések

Premenopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak rozigitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban észleltek hormonzavart (lásd 5.3 pont), a menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős, nemkívánatos hatást nem lehetett megfigyelni. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegeknél, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell a terhesség rizikóira (lásd 4.6 pont).

Az AVANDAMET csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén, a rozigitazon farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt (lásd 4.5 pont). Továbbá, a metformin farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt az AVANDAMET csak óvatosan adható olyan kationos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek renális tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin) (lásd 4.5 pont). A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni az AVANDAMET adagjának módosítását az ajánlott adagolási tartományban, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását.

A betegek folytassák diétájukat és arra ügyeljenek, hogy a szénhidrát bevitelét a nap folyamán egyenletesen el kell osztani. Túlsúlyos betegek folytassák az energiaszegény diétájukat.

A diabetes monitorozásához szükséges laborvizsgálatokat rendszeresen kell elvégezni.

Az AVANDAMET tabletta laktózt is tartalmaz, ezért a ritka örökletes galaktóz intolerancia, a lapp laktáz-hiány vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar esetén nem alkalmazható.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

AVANDAMET interakciókra vonatkozó klinikai vizsgálatokat nem végeztek, viszont a klinikai vizsgálatokban, valamint a kiterjedt klinikai használat során a hatóanyagok egyidejű alkalmazása semmilyen váratlan kölcsönhatást nem okozott. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (rozigitazon és metformin) vonatkoznak.

Az AVANDAMET metformin hatóanyaga miatt fokozott a tejsavas acidosis kockázata akut alkohol intoxikáció alatt (főleg koplalás, rossz táplálkozás vagy májelégtelenség esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztás és alkoholtartalmú gyógyszerek alkalmazása kerülendő.

A kationos gyógyszerek, amelyek renális tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin), kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal, mivel közös renális tubularis transzport rendszerekért versenyeznek. Egy hét egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a cimetidin, naponta kétszer 400 mg-os adagban alkalmazva, a metformin szisztémás expozícióját (AUC) 50%-kal, a  $C_{max}$ -értéket pedig 81%-kal növelte. Ezért meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását, a dózis ajánlott adagolási tartományon belüli módosítását és a diabetes kezelésének megváltoztatását, renális tubularis szekrécióval kiválasztódó kationos gyógyszerek együttdadása esetén (lásd 4.4 pont).

*In vitro* kísérletekben kimutatták, hogy a rozigitazont főként a CYP2C8 metabolizálja, a CYP2C9 metabolikus út kevésbé jelentős.

A roziglitazon együttadása gemfibrozillal (a CYP2C8 inhibitora) a roziglitazon plazmakoncentrációjának kétszeresére emelkedését eredményezte. Mivel fennáll a lehetsége a dózisfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttadása rifampicinnel (a CYP2C8 induktora) a roziglitazon plazmakoncentráció 66%-os csökkenését eredményezte. Nem zárható ki, hogy más induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű) is befolyásolhatják a roziglitazon expozíciót. Lehet, hogy a roziglitazon adagját emelni kell. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

Nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás a CYP2C9 szubsztrátjaival vagy inhibitoraival.

A roziglitazont együtt adva glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki.

Nem találtak klinikailag jelentős interakciót digoxinnal, a CYP2C9 szubsztrát warfarinnal, a CYP3A4 szubsztrát nifedipinnel, etinilösztadiollal vagy noretiszteronnal, amikor ezeket roziglitazonnal együtt adták.

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravascularis alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ennek eredménye a metformin akkumulációja és a tejsavas acidosis kockázata. A metformint le kell állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és az normál értékeket mutat.

#### Óvatosságot igénylő kombinációk

A glükokortikoidok (szisztémásan és helyileg alkalmazva), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglikémiás aktivitással rendelkeznek. Erről a beteget tájékoztatni kell, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, főleg a kezelés kezdeti szakában. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

Az ACE-gátlók a vércukorszint csökkenését okozhatják. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

## **4.6 Terhesség és szoptatás**

Az AVANDAMET terhes nőknél vagy szoptatás alatt történő alkalmazásáról sem preklinikai, sem klinikai adat nem áll rendelkezésre.

Beszámoltak arról, hogy a roziglitazon emberben átjut a placentán, és kimutatható a foetalis szövetekben. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a roziglitazon tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Ebből kifolyólag az AVANDAMET terhesség alatt nem adható. Amennyiben a beteg gyermeket szeretne, netán a kezelés ideje alatt teherbe esne, az AVANDAMET-kezelést fel kell függeszteni, kivéve, ha az anyára nézve a várható előny ellensúlyozza a magzatot érintő kockázati tényezőket.

A roziglitazon és a metformin kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért az AVANDAMET szoptatás ideje alatt nem adható (lásd 4.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AVANDAMET nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatások az AVANDAMET mindegyik összetevőjével kapcsolatosak. A fix dózisú kombinációnál csak azok a mellékhatások szerepelnek, amelyeket az AVANDAMET egyik összetevőjével kapcsolatban sem észleltek, vagy nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint egyetlen összetevő esetén.

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva vannak megadva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriák nem vezethetők vissza egyéb tényezőkre, pl. a vizsgálatok eltérő időtartamára, a korábbi betegségekre és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságaira. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján meghatározott gyakorisági kategóriák nem feltétlenül tükrözik a szokásos terápiás gyakorlatban előforduló mellékhatások gyakoriságát. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ , ide értve az egyedülálló eseteket is).

##### AVANDAMET

Kettős-vak vizsgálatok adatai igazolják, hogy az együtt adott roziglitazon és metformin biztonságossági profilja hasonló a két gyógyszer kombinált mellékhatás profiljához. Az AVANDAMET-tel kapcsolatos adatok is egybevágnak ezzel a kombinált mellékhatás profillal.

##### Klinikai vizsgálati adatok (inzulin hozzáadása beállított AVANDAMET-terápiához)

Egy vizsgálatban, amelyben AVANDAMET-re beállított betegeknek adtak inzulint (n=322), nem észleltek új mellékhatásokat azokon túlmenően, amelyeket vagy az AVANDAMET vagy a roziglitazon tartalmú kombinációs kezelések kapcsán megállapítottak.

Mindazonáltal, mind a folyadékháztartással kapcsolatos mellékhatások, mind a hypoglykaemia kockázata fokozódik, amikor az AVANDAMET-et inzulinnal kombinációban alkalmazzák.

##### *Roziglitazon*

##### Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriákat nem magyarázzák egyéb tényezők, mint pl. a vizsgálatok eltérő időtartama, a korábbi betegségek és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságai.

Az 1. táblázat a több, mint 5000, roziglitazonnal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatok áttekintése során azonosított mellékhatásokat tartalmazza. A táblázatban a mellékhatások minden szervrendszernél a roziglitazon-monoterápia kezelésre vonatkozó csökkenő gyakoriság szerint vannak megadva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.



**1. táblázat. A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| <b>Mellékhatás</b>                                                | <b>A mellékhatások gyakorisága kezelési protokollok szerint</b> |                                  |                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                   | <b>Roziglitazon monoterápia</b>                                 | <b>Roziglitazon metforminnal</b> | <b>Roziglitazon metforminnal és szulfanilureával</b> |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>    |                                                                 |                                  |                                                      |
| anaemia                                                           | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| granulocytopenia                                                  |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>          |                                                                 |                                  |                                                      |
| hypercholesterinaemia <sup>1</sup>                                | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| hypertriglyceridaemia                                             | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hyperlipaemia                                                     | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| súlygyarapodás                                                    | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| étvágyfokozódás                                                   | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hypoglykaemia                                                     |                                                                 | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                        |                                                                 |                                  |                                                      |
| szédülés*                                                         |                                                                 | Gyakori                          |                                                      |
| fejfájás*                                                         |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>            |                                                                 |                                  |                                                      |
| szívelégtelenség <sup>2</sup>                                     |                                                                 | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| cardialis ischaemia <sup>3*</sup>                                 | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                     |                                                                 |                                  |                                                      |
| székrekedés                                                       | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                                                                 |                                  |                                                      |
| csonttörések <sup>4</sup>                                         | Gyakori                                                         | Gyakori                          |                                                      |
| myalgia*                                                          |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>   |                                                                 |                                  |                                                      |
| oedema                                                            | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |

\*A klinikai vizsgálatok placebo-csoportjának adatai szerint ezen események háttér előfordulási gyakorisági kategóriája „gyakori”.

<sup>1</sup>A hypercholesterinaemiáról a roziglitazonnal kezelt betegek legfeljebb 5,3%-ánál számoltak be (monoterápia, kettős vagy hármas orális terápia esetén). Az emelkedett összkoleszterin-szinttel együtt emelkedett mind az LDL-koleszterin, mind a HDL-koleszterin, de az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány nem változott vagy javult a hosszú távú vizsgálatok során. Összességében véve, ezek a színiemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

<sup>2</sup>A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg, amikor a roziglitazont egy szulfanilureás kezeléshez adták hozzá (kettős vagy hármas terápia), és gyakoribb volt 8 mg roziglitazon, mint 4 mg roziglitazon (teljes napi adag) alkalmazása során. A szívelégtelenség előfordulása hármas orális terápia esetén 1,4% volt a legnagyobb kettős-vak vizsgálatban, összehasonlítva a metformin plusz szulfanilurea kettős terápia esetén észlelt 0,4%-kal. Az inzulinnal történő kombináció esetében (roziglitazon hozzáadása bevezetett inzulin-kezeléshez) a szívelégtelenség előfordulása 2,4% volt, összehasonlítva az önmagában adott inzulinnal észlelt 1,1%-kal.

Egy pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II fokozat) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a szívelégtelenség rosszabbodása vagy lehetséges

rosszabbodása a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál fordult elő, a placebo mellett észlelt 3,5%-kal összehasonlítva.

<sup>3</sup>42 rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzésében a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események összes előfordulása gyakoribb volt a roziglitazon tartalmazó kezelések (2,00%), mint az aktív és placebo komparátorok kombinációja esetén (1,53%) [relatív hazard (HR): 1,30 (95%-os konfidencia intervallum (CI): 1,004 - 1,69)]. A kockázat fokozódott, amikor a roziglitazont a már bevezetett inzulinkezeléshez adták hozzá, valamint ha a beteg nitrátot is kapott ismert ischaemiás szívbetegségére. Ennek a retrospektív elemzésnek egy frissített változatában, mely további 10, olyan vizsgálatot tartalmaz, melyek megfeleltek a bevásztási kritériumoknak, de az eredeti elemzés idején még nem voltak elérhetők, a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események teljes előfordulási gyakorisága statisztikailag nem tért el a roziglitazon-tartalmú terápiák esetén; 2,21% volt, szemben az aktív és a placebo komparátorok kombinációja esetén tapasztalt 2,08%-kal [HR: 1,098 (95%-os CI: 0,809 – 1,354)]. Egy prospektív, a cardiovascularis kimenetelt tanulmányozó vizsgálatban (átlagos követési idő 5,5 év) a cardiovascularis halálozás vagy hospitalizáció, mint elsődleges végpont esemény, hasonlóan alakult a roziglitazon és az aktív komparátorok esetében [HR: 0,99 (95%-os CI: 0,85 – 1,16)]. Két másik hosszútávú, prospektív, randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálat (9620 beteg, az egyes vizsgálatok időtartama >3 év), amelyekben a roziglitazont néhány más, engedélyezett orális antidiabetikummal vagy placebóval hasonlították össze, nem erősítette meg, de nem is zárta ki a cardialis ischaemia potenciális kockázatát. A cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek.

<sup>4</sup>Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazont szedő nőbetegeknél. Egy monoterápiás vizsgálatban az előfordulás gyakorisága nőknél 9,3% (2,7 beteg 100 betegévenként) volt a roziglitazon, 5,1% (1,5 beteg 100 betegévenként) volt a metformin, és 3,5% (1,3 beteg 100 betegévenként) volt a glibenklamid esetében. Egy másik hosszútávú vizsgálatban a csonttörések előfordulási gyakorisága magasabb volt a roziglitazont kombinációban szedők csoportjában, mint az aktív kontroll esetén [8,3% vs. 5,3%, kockázati arány: 1,57 (95%-os CI: 1,26 – 1,97)]. A törés kontrollhoz viszonyított kockázata nőknél magasabbnak mutatkozott [11,5% vs. 6,3%, kockázati arány: 1,82 (95%-os CI: 1,37 – 2,41)], mint a férfiaknál [5,3% vs. 4,3%, kockázati arány: 1,23 (95%-os CI: 0,85 – 1,77)]. További adatokra van szükség annak megállapításához, hogy férfiaknál is nő-e a törés kockázata hosszabb követési idő után. A beszámolók szerint a törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be (lásd 4.4 pont).

Roziglitazonnal végzett kettős-vak klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb ALT-szint emelkedés azonos gyakorisággal fordult elő, mint a placebo-csoportban (0,2%), de ritkábban, mint az összehasonlító aktív készítményekkel (metformin/szulfanilurea-származék) kezelt csoportokban (0,5%). A májat és az epeutakat érintő összes nemkívánatos esemény előfordulása < 1,5% volt mindegyik terápiás csoportban, és hasonló volt a placeboéhoz.

#### Forgalomba hozatal utáni adatok

A klinikai vizsgálatok adatai alapján felismert mellékhatásokon kívül a 2. táblázatban feltüntetett mellékhatásokat azonosították a roziglitazon forgalomba hozatal utáni alkalmazása során.

**2. táblázat: A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során roziglitazonnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                                                                           | Gyakoriság   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>                                              |              |
| gyors és nagyfokú súlygyarapodás                                                                      | Nagyon ritka |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek (lásd A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei)</b> |              |
| anafilaxiás reakció                                                                                   | Nagyon ritka |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                                           |              |
| macula oedema                                                                                         | Ritka        |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                                                |              |
| pangásos szívelégtelenség/tüdő-oedema                                                                 | Ritka        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>                                                          |              |
| májműködési rendellenesség, melyet elsősorban az emelkedett májenzimértékek jeleznek <sup>5</sup>     | Ritka        |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei (lásd Immunrendszeri betegségek és tünetek)</b> |              |
| angio-oedema                                                                                          | Nagyon ritka |
| bőrreakciók (pl. urticaria, pruritus, bőrkirütés)                                                     | Nagyon ritka |

<sup>5</sup>Ritkán májenzim értékek emelkedését és hepatocellularis dysfunctiót jelentettek. Nagyon ritkán fatális kimenetelről is beszámoltak.

*Metformin*

Klinikai vizsgálati és forgalomba hozatal utáni adatok

A 3. táblázat a mellékhatásokat szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva tartalmazza. A gyakorisági kategóriáknál a metformin EU-ban rendelkezésre álló alkalmazási előírásaiban szereplő információkat vették alapul.

**3. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során metforminnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                               | Gyakoriság     |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>             |                |
| gastrointestinalis tünetek <sup>6</sup>                   | Nagyon gyakori |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>  |                |
| tejsavas acidosis                                         | Nagyon ritka   |
| B <sub>12</sub> -vitamin-hiány <sup>7</sup>               | Nagyon ritka   |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                |                |
| fémes íz érzése                                           | Gyakori        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>              |                |
| májműködési rendellenesség                                | Nagyon ritka   |
| hepatitis                                                 | Nagyon ritka   |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b> |                |
| urticaria                                                 | Nagyon ritka   |
| erythema                                                  | Nagyon ritka   |
| pruritus                                                  | Nagyon ritka   |

<sup>6</sup>Gastrointestinalis panaszok mint hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság, leggyakrabban a kezelés elején jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán rendeződnek.

<sup>7</sup>A hosszú távú metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának csökkenésével jár, aminek nagyon ritkán klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitamin-hiány (pl. megaloblastos anaemia) lehet a következménye.

#### 4.9 Túlادagolás

Az AVANDAMET túlادagolásáról nincsenek adatok.

A roziglitazon túlادagolásáról kevés humán adat áll rendelkezésre. Önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a roziglitazont legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagokban adták, és jól tolerálható volt.

A metformin jelentős túlادagolása (vagy a tejsavas acidózis egyéb meglévő rizikótényezői) tejsavas acidózishoz vezethet, amely egy vészhelyzetet jelent és kórházi kezelést igényel.

Túlادagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a hemodialízis, de a roziglitazon erősen kötődik a fehérjékhez, és hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Oralis antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD03

Az AVANDAMET két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykémias szer kombinációja, a 2-es típusú cukorbetegség glikémiás kontrolljának javítására, ezek a roziglitazon-maleát, mely a tiazolidin-dionok, és metformin-hidroklorid, mely a biguanidok osztályába

tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinrezisztencia csökkentésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azért, hogy csökkentik a máj endogén glükóztermelését.

### *Roziglitazon*

A roziglitazon a PPAR $\gamma$  (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája, és az antidiabetikus szerek tiazolidin-dion osztályának a tagja. Csökkenti a vércukorszintet azért, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

A roziglitazon antihyperglykémias hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megővta a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejt működését, amit a szigetsejtek tömegének és inzulintartalmának növekedése igazolt, és megakadályozta a nyilvánvaló hyperglykaemia kialakulását. A roziglitazon nem stimulálta a pancreas inzulinszekrécióját és nem okozott hypoglykaemiát egerekben és patkányokban. A fő metabolit (para-hidroxiszulfát), melynek nagy az affinitása az oldható humán PPAR $\gamma$ -hoz, viszonylag nagy potenciát mutatott a glükóztolerancia vizsgálatban túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálatok megfigyelése szerint a roziglitazon vércukorcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükózszt (FPG) közel maximális csökkenése kb. 8 heti kezelés után tapasztalható. A javuló glikémiás kontroll mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszintek csökkenésében megmutatkozott.

A roziglitazon-kezelést testsúlynövekedés kísérte. Műszeres vizsgálatok szerint a súlynövekedés oka főként a bőr alatti zsírgyarapodás volt, a visceralis és intrahepaticus zsír csökkenése mellett.

Összhangban a hatásmechanizmusával, a roziglitazon metforminnal kombinálva csökkentette az inzulinrezisztenciát, és javította a pancreas  $\beta$ -sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. Eltérő, de egymást kiegészítő hatásmechanizmusuk következtében a roziglitazon és metformin kombinációja additív hatású volt a vércukorszint csökkentése szempontjából 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása metforminnal kettős orális terápiában, a glikémiás kontroll (FPG és HbA<sub>1c</sub>) tartós javulását eredményezte. Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még kifejezettebb volt. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a javult glikémiás kontroll hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy aktív kontrollos klinikai vizsgálatot (roziglitazon napi 8 mg-ig vagy metformin napi 2000 mg-ig) végeztek 2-es típusú diabetesben szenvedő 197 gyermekben (10-17 évesek), 24 hetes időtartammal. A HbA<sub>1c</sub> statisztikailag szignifikáns javulását a kiindulási értékhez képest csak a metformin-csoportban érték el. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelés után a gyermekeknél nem merültek fel újabb biztonságossági problémák, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekhez viszonyítva. Gyermekbetegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hosszú távú hatékonysági és biztonságossági adatok.

Az ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) egy 4-6 éves (átlag 4 éves) kezelési idejű, multicentrikus, kettős-vak, kontrollos vizsgálat volt, amelyben a napi 4-8 mg-os roziglitazon dózist hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett ( $\leq 3$  éve), korábban gyógyszeres kezelésben még nem részesült, 2-es típusú diabeteses betegnél. A roziglitazon-kezelés jelentősen, 63%-kal csökkentette a monoterápia elégtelenné válásának kockázatát (éhomi vércukor  $>10,0$  mmol/l) a glibenklamidhoz képest (relatív házár: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házár: 0,68, CI: 0,55-0,85) a vizsgálat ideje (legfeljebb 72 hónapos kezelés) alatt. Ennek értelmében a kezelés hatástalanságának kumulatív incidenciája 10,3% a roziglitazonnal, 14,8% a metforminnal és 23,3% a glibenklamiddal kezelt betegekben. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43%-a került kivonásra a roziglitazon-, 47%-a a glibenklamid-, ill. 42%-a a metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség proressziójára vagy a microvascularis vagy macrovascularis kimenetelre

gyakorolt hatását még nem állapították meg (lásd 4.8 pont). Ebben a vizsgálatban a megfigyelt mellékhatások megegyeztek az egyes kezelések ismert mellékhatás-profiljával, beleértve a roziglitazonnal kapcsolatban a folyamatos testsúlynövekedést. A roziglitazont kapó nőknél emellett a csonttörések gyakoriságának növekedését figyelték meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) vizsgálat egy nagy (4447 beteg), nyílt, prospektív, kontrollos vizsgálat volt (átlagos követési idő 5,5 év), melybe metforminnal vagy szulfonilureával nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabeteses betegeket randomizáltak a kezelés roziglitazonnal vagy metforminnal vagy szulfonilureával történő kiegészítésére. A cukorbetegség fennállásának átlagos időtartama ezeknél a betegeknél kb. 7 év volt. Az előre meghatározott elsődleges végpont a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció (beleértve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is) vagy a cardiovascularis halálozás volt. A randomizált kezelés végén alkalmazott átlagos dózisokat az alábbi táblázat tartalmazza:

| Randomizált kezelés†                  | Átlagos dózis (SD) a randomizált kezelés végén |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| Roziglitazon (vagy SU vagy metformin) | 6,7 (1,9) mg                                   |
| Szulfanilurea (metformin mellé)       |                                                |
| Glimepirid*                           | 3,6 (1,8) mg                                   |
| Metformin (szulfanilurea mellé)       | 1995,5 (682,6) mg                              |

\*Hasonló relatívhatékonyságú dózisok (azaz kb. a maximális dózis fele) egyéb szulfanilureák (glibenklamid vagy glikazid) esetében is.

† Azok a betegek, akik a randomizáció szerinti kezelést kapták a megfelelő háttérkezeléssel kombinálva és értékelhető adataik voltak.

Nem találtak különbséget az előre meghatározott elsődleges végpont események számában a roziglitazon (321/2220) és az aktív kontroll (323/2227) között (HR: 0,99, CI: 0,85-1,16), az előre meghatározott, 1,20-os non-inferioritási kritérium teljesült (non-inferioritás  $p = 0,02$ ). A legfontosabb másodlagos végpontok HR- és CI-értékei: összhálózás (HR: 0,86, CI: 0,68-1,08), MACE (jelentős nemkívánatos cardialis esemény – Major Adverse Cardiac Events – cardiovascularis halálozás, akut myocardialis infarctus, stroke) (HR: 0,93, CI: 0,74-1,15), cardiovascularis halálozás (HR: 0,84, CI: 0,59-1,18), akut myocardialis infarctus (HR: 1,14, CI: 0,80-1,63) és stroke (HR: 0,72, CI: 0,49-1,06). Egy alvizsgálat 18. hónapjában a roziglitazonnal kiegészített kettős terápia nem volt kevésbé hatásos a HbA1c csökkentése tekintetében, mint a szulfanilurea-származék + metformin kombináció. Az 5 év után készült végső elemzésben a randomizált kettős kombinációs terápia során a kezelés előtti HbA1c-érték 0,14%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a metformin mellé roziglitazont kapó betegeknél, a metformin mellé szulfanilureát kapó betegeknél tapasztalt 0,17%-os emelkedéssel szemben (a terápiák közti különbség esetén a  $p < 0,0001$ ). A HbA1c 0,24%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a szulfanilurea mellé roziglitazont kapó betegeknél, a szulfanilurea mellé metformint kapó betegeknél tapasztalt 0,10%-os HbA1c csökkenéssel szemben (a terápiák közti különbség esetén a  $p = 0,0083$ ). Az aktív kontrollhoz képest a roziglitazon-tartalmú kezelések esetén jelentősen nőtt a szívelégtelenség (fatális és nem fatális kimenetelű) (HR: 2,10, CI: 1,35-3,27) és a csonttörés (kockázati arány: 1,57, CI: 1,26-1,97) gyakorisága (lásd 4.4 és 4.8 pont). Összesen 564 beteg esett ki a cardiovascularis követésből, ami a roziglitazont kapó betegek 12,3%-át és a kontroll betegek 13%-át teszi ki. Ez a cardiovascularis események követése során elvesztett betegek 7,2%-át és az összhálózások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

#### Metformin

A metformin antihyperglykémias hatással rendelkező biguanid, amely mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszinteket csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót, és ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metforminnak három hatásmechanizmusa lehet:

- a májban történő glükóztermelés csökkentése, a glükoneogenezis és glikogenolízis gátlása révén,
- az inzulinérzékenység enyhe fokú emelésével a perifériás glükózfelvétel és hasznosítás javítása az izmokban,

- a glükóz felszívódásának lassítása a belekben.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist, a glikogén-szintetázra gyakorolt hatása révén.

A metformin fokozza bizonyos membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport kapacitását.

Emberekben, a glykaemiára kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvezően befolyásolja a lipid anyagcserét. Terápiás dózisok mellett, kontrollált közép- vagy hosszútávú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, LDLc- és triglicerid-szinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) kimutatta az intenzív vércukorkontroll hosszútávú előnyeit 2-es típusú diabetesben. Az önmagában alkalmazott diéta elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabetes okozta szövődmények abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév), szemben a csak diétázó csoporttal (43,3 esemény/1000 betegév),  $p=0,0023$ , és szemben a kombinált szulfanilurea, ill. inzulin monoterápiás csoportokkal (40,1 esemény/1000 betegév),  $p=0,0034$
- a diabetezzel kapcsolatos mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, csak diéta 12,7 esemény/1000 betegév,  $p=0,017$
- az össz mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, szemben a csak diétával, 20,6 esemény/1000 betegév ( $p=0,011$ ), illetve a kombinált szulfanilurea és inzulin monoterápiával, 18,9 esemény/1000 betegév ( $p=0,021$ )
- a szívinfarktus abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ( $p=0,01$ )

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### AVANDAMET

#### Felszívódás

Statisztikailag lényeges különbséget nem tapasztaltak az AVANDAMET-ből, illetve a roziglitazon-maleát és metformin-hidroklorid tablettákból származó roziglitazon és metformin felszívódási mutatói között.

Egészséges önkénteseknek adva az AVANDAMET-et, az étel nem befolyásolta sem a metformin, sem a roziglitazon AUC-értékét. Táplálkozást követően a  $C_{max}$  alacsonyabb volt (22% roziglitazon és 15% metformin), a  $T_{max}$  kissé megnyúlt (a roziglitazoné megközelítőleg 1,5 órával, a metforminé pedig 0,5 órával). Ez a táplálékhatás nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak.

A következő megállapítások az AVANDAMET egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

#### Roziglitazon

##### Felszívódás

A roziglitazon abszolút biohasznosulása mind 4 mg-os, mind 8 mg-os per os adag után közel 99%. A roziglitazon bevitelét követően kb. 1 óra múlva észlelhető a plazma csúskoncentráció. A terápiás dózistartományban a plazmakoncentráció megközelítően arányos az alkalmazott dózissal.

A roziglitazon étellel történő bevétele nem befolyásolta az általános expozíciót (AUC), noha a  $C_{max}$  kissé (megközelítőleg 20-28%-kal) csökkent, a  $T_{max}$  kissé (megközelítőleg 1,75 órával) megnyúlt, az éhgyomorral történő bevitelkor észleltekhöz képest. Ezek a kisebb változások klinikailag nem jelentősek, s ezért nem szükséges a roziglitazon bevitelét az étkezéshez viszonyított meghatározott időponthoz kötni. A gyomor pH emelkedése nem befolyásolja a roziglitazon felszívódását.

##### Eloszlás

A roziglitazon eloszlási térfogata kb. 14 liter egészséges önkéntesekben. A roziglitazon plazmafehérje kötődése nagy (kb. 99,8%), s ezt nem befolyásolja a koncentráció vagy az életkor. A fő metabolit (para-hidroxiszulfát) igen nagy mértékben kötődik a plazmaproteinekhez (> 99,99%).

### Metabolizmus

A roziglitazon nagy mértékben metabolizálódik, az anyavegyület változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- és glukuronid-konjugáció követ. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) szerepét a roziglitazon teljes antihyperglükémiás hatásában, emberben még nem tisztázták teljesen, és nem kizárható, hogy a metabolit hozzájárulhat a hatáshoz. Ez azonban nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát a célzott vagy speciális betegpopulációkban, mivel a májkárosodás ellenjavallatot képez, továbbá a III. fázisú vizsgálatokba nagyszámú időskorú, valamint enyhe-mérsékelt vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

*In vitro* vizsgálatok bizonyítják, hogy a roziglitazont túlnyomórészt a CYP2C8 metabolizálja, és csak kismértékben a CYP2C9.

Tekintettel arra, hogy *in vitro* a roziglitazonnak nincs jelentős gátló hatása a CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimekre, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel a P450 enzimmel metabolizálódó gyógyszerekkel. A roziglitazon *in vitro* mérsékelt gátolta a CYP2C8-at ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (lásd 4.5 pont). Egy *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat warfarinnal azt mutatta, hogy a roziglitazon *in vivo* nem lép kölcsönhatásba a CYP2C9 szubsztrátaival.

### Elimináció

A roziglitazon teljes plazma clearance kb. 3 liter/óra, és a roziglitazon terminális eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazon váratlan felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A roziglitazon 2/3 részben a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adagnak kb. 25%-a ürül. A vizelet és a széklet változatlan formában ürülő hatóanyagot nem tartalmaz. A terminális felezési idő radioaktivitásra kb. 130 óra, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok felhalmozódása a plazmában elvárható ismételt adagolásnál, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, amelynél nyolcszoros kumulációval számolnak.

### Különleges betegcsoportok

Nemek: A nemek szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés nem mutatott jelentős különbséget a roziglitazon farmakokinetikájában a férfiak és a nők között.

Időskor: Az életkor szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés szerint az életkor nincs szignifikáns hatással a roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy populációs farmakokinetikai értékelés szerint, amelybe 96 gyermekbeteget vontak be (10-18 évesek, testtömegük 35-178 kg), úgy tűnik, az átlagos CL/F-érték hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F-értékek a felnőttek egyéni adataival azonos mértékűek voltak. A CL/F-érték függetlennek tűnt a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermek populációban.

Májkárosodás: Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a nem kötött  $C_{max}$  és AUC 2-3-szorosa volt a normál értéknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, a nem kötött AUC hétszörös eltéréssel a betegek között.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája nem különbözik lényegesen a vesekárosodott, ill. tartósan dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben.

### Metformin

#### Felszívódás

A metformin egy dózis per os bevétele után 2,5 órával éri el a  $T_{max}$ -ot. Egészséges önkéntesekben egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása közel 50–60%. Egy oralis adag után a székletben található fel nem szívódott rész 20-30% volt.



Az orális adagolás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos dózisok és adagolási rend esetén a steady state plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki és általában kevesebb, mint 1 µg/ml. Kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek ( $C_{max}$ ) nem haladták meg a 4 µg/ml-es értéket, még maximális dózisok esetén sem.

Az étel csökkenti és kismértékben megnyújtja a metformin felszívódását. Egy 850 mg-os adag bevitelét követően 40%-kal alacsonyabb plazma csúcskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését és a  $T_{max}$  35 perces megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

#### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin az eritrocitákban oszlik szét. A vérben a csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmában, és közel azonos időben alakul ki. A vörösvértestek valószínűleg egy másodlagos eloszlási teret képeznek. Az átlag  $V_d$  63-276 l között alakult.

#### Metabolizmus

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem izoláltak metabolitokat.

#### Elimináció

A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén eliminálódik. Egy orális adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Károsodott veseműködés esetén a renális clearance a kreatinin-clearance mértékével arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az AVANDAMET-ben található gyógyszerek kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok külön-külön roziglitazonnal, illetve metforminnal végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származnak.

#### *Roziglitazon*

Az állatvizsgálatokban megfigyelt mellékhatások, amelyeknek klinikai jelentősége lehet, a következők voltak: a plazma volumen növekedése, a vörösvértestszám csökkenésével és a szív súlyának növekedésével. A máj súlyának növekedése, a plazma ALT emelkedése (csak kutyákban) és a zsírszövet gyarapodása szintén megfigyelhető volt. Hasonló hatások voltak megfigyelhetők más tiazolidin-dionokkal is.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során patkányoknak a közép-késői gesztáció idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint retardált foetalis fejlődést eredményezett. Ezenkívül a roziglitazon gátolta az ovarialis progeszteron és ösztadiol szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, így módon befolyásolta az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont).

Egy familiáris adenomatosus polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiai aktív dózis 200-szorosan alkalmazott roziglitazon növelte a tumor multiplikálódását a colonban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Azonban a roziglitazon *in vitro* elősegítette a humán colon tumorsejtek differenciálódását és a mutagén változások visszafejlődését. Továbbá a roziglitazon az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt genotoxikus, és nem észlelték colon tumor kialakulását élethosszigan tartó roziglitazon kezelés során két rágcsalófajban.

#### *Metformin*

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Karboximetil-keményítő-nátrium  
Hipromellóz (E464)  
Mikrokristályos cellulóz (E460)  
Laktóz-monohidrát  
Povidon (E1201)  
Magnézium-sztearát.

#### Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Sárga vas-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/PVdC/alumínium). 28, 56, 112, 366 (3×112) és 360 tablettát tartalmazó csomagolások.  
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2003. október 20.

Az utolsó megújítás dátuma: 2008. október 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg roziglitazon (roziglitazon-maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid (amely 390 mg metformin szabad bázisnak felel meg) tablettánként.

### Segédanyag

A tabletta laktózt tartalmaz (kb. 11 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Halvány rózsaszín filmbevonatú tabletta, egyik oldalon „gsk”, másikon „2/500” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek:

- akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin-monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- hármas orális terápiában szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

Az AVANDAMET szokásos kezdő dózisa általában napi 4 mg roziglitazon és napi 2000 mg metformin-hidroklorid.

A roziglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8 mg roziglitazon és 2000 mg metformin-hidroklorid.

Az AVANDAMET teljes napi adagját két részletben kell bevenni.

Az AVANDAMET-re való áttérés előtt megfontolandó a roziglitazon adag fokozatos beállítása (az optimális metformin dózishoz hozzáadva).

Amikor klinikailag lehetséges, szóba jöhet a közvetlen áttérés a metformin-monoterápiáról az AVANDAMET-terápiára.

Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.

Hármas orális terápia (rozigitazon, metformin és szulfanilurea-származék) (lásd 4.4 pont)

- Metforminnal és szulfanilurea-származékkal kezelt betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET kezdő adagja napi 4 mg rozigitazon lehet, az addig alkalmazott dózist helyettesítő metformin adaggal. A betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a rozigitazon összetevő adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Hármas orális terápiában részesülő betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET helyettesítheti az addig kapott rozigitazon és metformin adagokat.

Megfelelő esetben a kezelés egyszerűsítése érdekében az AVANDAMET helyettesítheti az együtt adott rozigitazont és metformint az addig folytatott kettős vagy hármas orális terápiában.

#### Időskor

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, és az idős betegeknél gyakori a csökkent veseműködés, az AVANDAMET-et szedő időskorúak esetében szükséges a veseműködés rendszeres ellenőrzése (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nem szedhetnek AVANDAMET-et veseelégtelenségben vagy kóros veseműködésben szenvedő betegek, például  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin-szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülőkorúak

Az AVANDAMET nem javallt 18 életév alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságossági és hatékonysági adatok hiánya miatt ebben a korcsoportban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az AVANDAMET ellenjavallt a következő esetekben:

- túlérzékenység rozigitazonra, metformin-hidrokloridra vagy bármely segédanyagra
- szívelégtelenség vagy a korábbi anamnezisben előforduló szívelégtelenség (New York Heart Association [NYHA] I-IV fokozat)
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például
  - szív- vagy légzési elégtelenség
  - közelmúltban lezajlott szívinfarktus
  - shock
- májkárosodás
- akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.4 pont)
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma
- veseelégtelenség vagy kóros veseműködés, pl.  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin-szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.4 pont)
- akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - dehidratáció
  - súlyos fertőzés
  - shock
  - jódtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása (lásd 4.4 pont)
- szoptatás.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Tejsavas acidosis

A tejsavas acidosis egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely a metformin felhalmozódása következményeként fordulhat elő. A metforminnal kezelt betegeknél észlelt tejsavas acidosis esetek elsősorban szignifikáns veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegeknél fordultak

elő. A tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplalás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely, hipoxiával társuló állapot.

#### Diagnózis:

A tejsavas acidosis jellemzője az acidosisos dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia, amelyet coma követ. A laborleletekben csökkent vér pH-értékek, 5 mmol/l-nél magasabb plazma laktát értékek, növekedett anionhiány és laktát/piruvát arány található. Metabolikus acidosis gyanúja esetén a gyógyszer adását fel kell függeszteni és a beteget azonnal kórházba kell küldeni (lásd 4.9 pont).

#### Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni:

- legalább évente egyszer normális veseműködés esetén
- évente legalább 2-4-szer azoknál a betegeknél, akiknél a szérum kreatinin-szintek a normál értékek felső határán vannak és az idős betegeknél.

Az idős betegeknél a csökkent veseműködés gyakori és tünet nélküli. Különös óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol károsodhat a veseműködés, mint például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés indításakor, vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának az elején.

#### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A roziglitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyénenként kell értékelni a folyadékretenció lehetséges szerepét a súlygyarapodásban, mivel gyors és nagyfokú súlygyarapodást nagyon ritkán észleltek a folyadékretenció jeleként. Minden betegnél, különösen azoknál, akik egyidejűleg inzulint vagy szulfanilureát is kapnak, akiknél fennáll a szívelégtelenség veszélye és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretencióra utaló mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor.

Az AVANDAMET szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban történő alkalmazása esetén fokozódhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség kockázata (lásd 4.8 pont). Amikor az AVANDAMET szulfanilureával kombinációban történő alkalmazásának elindításáról döntenek, mérlegelni kell az alternatív terápiás lehetőségeket is. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, amikor az AVANDAMET-et kombinációban alkalmazzák, különösen ha inzulinnal, de akkor is, ha szulfanilureával.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is. Oedemát és szívelégtelenséget ugyancsak gyakrabban jelentettek idősebb betegeknél, valamint enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél is. Óvatosság szükséges a 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, az inzulin és a roziglitazon mind folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema rizikóját.

#### Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a roziglitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadékretenciót jár, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már beállított roziglitazon-kezeléshez csak kivételes esetben, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin.

#### Myocardialis ischaemia

Negyvenkét rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzése arra utal, hogy a roziglitazon-kezelés a myocardialis ischaemiás események fokozott kockázatával járhat együtt. Azonban, a cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek (lásd 4.8 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre ischaemiás szívbetegségben és/vagy perifériás artériás betegségben szenvedő betegek vonatkozásában.

Ezért elővigyázatosságból, roziglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott, különösen azoknál nem, akiknek myocardialis ischaemiás tünetei vannak.

#### Akut coronaria szindróma (ACS)

A roziglitazonnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban ACS-n átesett betegeket nem vizsgáltak. Tekintettel a szívelégtelenség kialakulásának eshetőségére ezen betegeknél, roziglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállásakor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére (lásd 4.3 pont).

#### A májfunkció monitorozása

A forgalombahozatal után szerzett tapasztalatok szerint ritkán előfordult hepatocellularis dysfunctio (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazonnal olyan betegeken, akikben a májenzim-értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim-értékeket minden betegben meg kell mérni az AVANDAMET-kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. Az AVANDAMET-terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim-értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese), vagy valamely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT-értékek az AVANDAMET-terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim-szinteket a lehető leghamarabb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT-érték továbbra is magasabb, mint a normál tartomány felső határának háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegeknél bármely májműködési zavarra utaló jel kialakulna, úgy mint megmagyarázhatatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét vizelet, a májenzimeket meg kell mérni. A laboratóriumi paraméterektől függő klinikai értékelés alapján lehet eldönteni, hogy folytatható-e az AVANDAMET-terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát le kell állítani.

#### Szembetegségek

A posztmarketing időszakban tiazolidin-dionok, köztük roziglitazon alkalmazásakor a látásélesség csökkenésével járó új diabeteses macula oedema kialakulásáról, vagy a meglévő rosszabbodásáról számoltak be. Számos érintett beteg egyidejű perifériás oedemát is jelzett. Nem egyértelmű hogy van-e közvetlen kapcsolat a roziglitazon és a macula oedema között, de ha a betegnek a látásélességével kapcsolatos panasa van, a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, és meg kell fontolnia, hogy szemészeti kivizsgálásra küldje a beteget.

#### Súlygyarapodás

A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, amely nagyobb mértékű volt, amikor inzulinnal kombinációban adták. Ezért a testsúlyt gondosan ellenőrizni kell, tekintettel arra, hogy ez a folyadékretenció következménye lehet, amihez szívelégtelenség társulhat.

#### Anaemia

A roziglitazon-kezeléshez dózisfüggő hemoglobinszint-csökkenés társul. Azoknál a betegeknél, akiknek a hemoglobinszintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata az AVANDAMET-kezelés alatt.

#### Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik az AVANDAMET-et szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg fokozott ellenőrzésére és az együtt adott gyógyszer adagjának a csökkentésére.

#### Műtét

Mivel az AVANDAMET metformin-hidrokloridot tartalmaz, ezért altatásban tervezett műtét előtt 48 órával a kezelést fel kell függeszteni, és általában csak újabb 48 óra eltelte után szabad újratekinteni.

#### Jódtartalmú kontrasztanyag adása

A radiológiai vizsgálatok során intravascularisan alkalmazott jódtartalmú kontrasztanyagok veseelégtelenséget okozhatnak. Ezért, a metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell

állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és normál értékeket találtak (lásd 4.5 pont).

#### Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a rozigitazont szedő nőbetegeknél (lásd 4.8 pont). A törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be. Nőknél ezt a gyakoribb előfordulást a kezelés első éve után észlelték, és az a hosszú távú kezelés egész időtartama alatt megmaradt. A csonttörések kockázatára gondolni kell a rozigitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során.

#### Egyéb óvintézkedések

Premenopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak rozigitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban észleltek hormonzavart (lásd 5.3 pont), a menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős nem kívánatos hatást nem lehetett megfigyelni. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegekben, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell a terhesség rizikóira (lásd 4.6 pont).

Az AVANDAMET csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén, a rozigitazon farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt (lásd 4.5 pont). Továbbá, a metformin farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt az AVANDAMET csak óvatosan adható olyan kationos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek renalis tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin) (lásd 4.5 pont). A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni az AVANDAMET adagjának módosítását az ajánlott adagolási tartományban, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását.

A betegek folytassák diétájukat és arra ügyeljenek, hogy a szénhidrát bevitelét a nap folyamán egyenletesen el kell osztani. Túlsúlyos betegek folytassák az energiaszegény diétájukat.

A diabetes monitorozásához szükséges laborvizsgálatokat rendszeresen kell elvégezni.

Az AVANDAMET tabletta laktózt is tartalmaz, ezért a ritka örökletes galaktóz intolerancia, a lapp laktáz-hiány vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar esetén nem alkalmazható.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

AVANDAMET interakciókra vonatkozó klinikai vizsgálatokat nem végeztek, viszont a klinikai vizsgálatokban, valamint a kiterjedt klinikai használat során a hatóanyagok egyidejű alkalmazása semmilyen váratlan kölcsönhatást nem okozott. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (rozigitazon és metformin) vonatkoznak.

Az AVANDAMET metformin hatóanyaga miatt fokozott a tejsavas acidosis kockázata akut alkohol intoxikáció alatt (főleg koplalás, rossz táplálkozás vagy májelégtelenség esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztás és alkoholtartalmú gyógyszerek alkalmazása kerülendő.

A kationos gyógyszerek, amelyek renalis tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin), kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal, mivel közös renalis tubularis transzport rendszerekért versenyeznek. Egy hét egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a cimetidin, naponta kétszer 400 mg-os adagban alkalmazva, a metformin szisztémás expozícióját (AUC) 50%-kal, a  $C_{max}$ -értéket pedig 81%-kal növelte. Ezért meg kell fontolni a glikémiás kontrollt gondos monitorozását, a dózis ajánlott adagolási tartományon belüli módosítását, és a diabetes kezelésének megváltoztatását, renalis tubularis szekrécióval kiválasztódó kationos gyógyszerek együttdadása esetén (lásd 4.4 pont).

*In vitro* kísérletekben kimutatták, hogy a rozigitazont főként a CYP2C8 metabolizálja, a CYP2C9 metabolikus út kevésbé jelentős.



A roziglitazon együttadása gemfibrozillal (a CYP2C8 inhibitora) a roziglitazon plazmakoncentrációjának kétszeresére emelkedését eredményezte. Mivel fennáll a lehetsége a dózisfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttadása rifampicinnel (a CYP2C8 induktora) a roziglitazon plazmakoncentráció 66%-os csökkenését eredményezte. Nem zárható ki, hogy más induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű) is befolyásolhatják a roziglitazon expozíciót. Lehet, hogy a roziglitazon adagját emelni kell. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

Nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás a CYP2C9 szubsztrátjaival vagy inhibitoraival.

A roziglitazont együtt adva glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki.

Nem találtak klinikailag jelentős interakciót digoxinnal, a CYP2C9 szubsztrát warfarinnal, a CYP3A4 szubsztrát nifedipinnel, etinilösztadiollal vagy noretiszteronnal, amikor ezeket roziglitazonnal együtt adták.

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravascularis alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ennek eredménye a metformin akkumulációja és a tejsavas acidosis kockázata. A metformint le kell állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és az normál értékeket mutat.

#### Óvatosságot igénylő kombinációk

A glükokortikoidok (szisztémásan és helyileg alkalmazva), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglikémiás aktivitással rendelkeznek. Erről a beteget tájékoztatni kell, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, főleg a kezelés kezdeti szakában. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

Az ACE-gátlók a vércukorszint csökkenését okozhatják. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Az AVANDAMET terhes nőknél vagy szoptatás alatt történő alkalmazásáról sem preklinikai, sem klinikai adat nem áll rendelkezésre.

Beszámoltak arról, hogy a roziglitazon emberben átjut a placentán, és kimutatható a foetalis szövetekben. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a roziglitazon tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Ebből kifolyólag az AVANDAMET terhesség alatt nem adható. Amennyiben a beteg gyermeket szeretne, netán a kezelés ideje alatt teherbe esne, az AVANDAMET-kezelést fel kell függeszteni, kivéve, ha az anyára nézve a várható előny ellensúlyozza a magzatot érintő kockázati tényezőket.

A roziglitazon és a metformin kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért az AVANDAMET szoptatás ideje alatt nem adható (lásd 4.3-pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AVANDAMET nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatások az AVANDAMET mindegyik összetevőjével kapcsolatosak. A fix dózisú kombinációnál csak azok a mellékhatások szerepelnek, amelyeket az AVANDAMET egyik összetevőjével kapcsolatban sem észleltek, vagy nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint egyetlen összetevő esetén.

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva vannak megadva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriák nem vezethetők vissza egyéb tényezőkre, pl. a vizsgálatok eltérő időtartamára, a korábbi betegségekre és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságaira. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján meghatározott gyakorisági kategóriák nem feltétlenül tükrözik a szokásos terápiás gyakorlatban előforduló mellékhatások gyakoriságát. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ , ide értve az egyedülálló eseteket is).

##### AVANDAMET

Kettős-vak vizsgálatok adatai igazolják, hogy az együtt adott roziglitazon és metformin biztonságossági profilja hasonló a két gyógyszer kombinált mellékhatás profiljához. Az AVANDAMET-tel kapcsolatos adatok is egybevágnak ezzel a kombinált mellékhatás profillal.

##### Klinikai vizsgálati adatok (inzulin hozzáadása beállított AVANDAMET-terápiához)

Egy vizsgálatban, amelyben AVANDAMET-re beállított betegeknek adtak inzulint ( $n=322$ ), nem észleltek új mellékhatásokat azokon túlmenően, amelyeket vagy az AVANDAMET vagy a roziglitazon tartalmú kombinációs kezelések kapcsán megállapítottak.

Mindazonáltal, mind a folyadékháztartással kapcsolatos mellékhatások, mind a hypoglykaemia kockázata fokozódik, amikor az AVANDAMET-et inzulinnal kombinációban alkalmazzák.

##### *Roziglitazon*

##### Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriákat nem magyarázzák egyéb tényezők, mint pl. a vizsgálatok eltérő időtartama, a korábbi betegségek és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságai.

Az 1. táblázat a több, mint 5000, roziglitazonnal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatok áttekintése során azonosított mellékhatásokat tartalmazza. A táblázatban a mellékhatások minden szervrendszerrel a roziglitazon-monoterápia kezelésre vonatkozó csökkenő gyakoriság szerint vannak megadva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

**1. táblázat. A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| <b>Mellékhatás</b>                                                | <b>A mellékhatások gyakorisága kezelési protokollok szerint</b> |                                  |                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                   | <b>Roziglitazon monoterápia</b>                                 | <b>Roziglitazon metforminnal</b> | <b>Roziglitazon metforminnal és szulfanilureával</b> |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>    |                                                                 |                                  |                                                      |
| anaemia                                                           | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| granulocytopenia                                                  |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>          |                                                                 |                                  |                                                      |
| hypercholesterinaemia <sup>1</sup>                                | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| hypertriglyceridaemia                                             | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hyperlipaemia                                                     | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| súlygyarapodás                                                    | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| étvágyfokozódás                                                   | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hypoglykaemia                                                     |                                                                 | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                        |                                                                 |                                  |                                                      |
| szédülés*                                                         |                                                                 | Gyakori                          |                                                      |
| fejfájás*                                                         |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>            |                                                                 |                                  |                                                      |
| szívelégtelenség <sup>2</sup>                                     |                                                                 | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| cardialis ischaemia <sup>3*</sup>                                 | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                     |                                                                 |                                  |                                                      |
| székrekedés                                                       | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                                                                 |                                  |                                                      |
| csonttörések <sup>4</sup>                                         | Gyakori                                                         | Gyakori                          |                                                      |
| myalgia*                                                          |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>   |                                                                 |                                  |                                                      |
| oedema                                                            | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |

\*A klinikai vizsgálatok placebo-csoportjának adatai szerint ezen események háttér előfordulási gyakorisági kategóriája „gyakori”.

<sup>1</sup>A hypercholesterinaemiáról a roziglitazonnal kezelt betegek legfeljebb 5,3%-ánál számoltak be (monoterápia, kettős vagy hármas orális terápia esetén). Az emelkedett összkoleszterin-szinttel együtt emelkedett mind az LDL-koleszterin, mind a HDL-koleszterin, de az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány nem változott vagy javult a hosszú távú vizsgálatok során. Összességében véve, ezek a színiemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

<sup>2</sup>A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg, amikor a roziglitazont egy szulfanilureás kezeléshez adták hozzá (kettős vagy hármas terápia), és gyakoribb volt 8 mg roziglitazon, mint 4 mg roziglitazon (teljes napi adag) alkalmazása során. A szívelégtelenség előfordulása hármas orális terápia esetén 1,4% volt a legnagyobb kettős-vak vizsgálatban, összehasonlítva a metformin plusz szulfanilurea kettős terápia esetén észlelt 0,4%-kal. Az inzulinnal történő kombináció esetében (roziglitazon hozzáadása bevezetett inzulin-kezeléshez) a szívelégtelenség előfordulása 2,4% volt, összehasonlítva az önmagában adott inzulinnal észlelt 1,1%-kal.

Egy pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II fokozat) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a szívelégtelenség rosszabbodása vagy lehetséges rosszabbodása a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál fordult elő, a placebo mellett észlelt 3,5%-kal összehasonlítva.

<sup>3</sup>42 rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzésében a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események összes előfordulása gyakoribb volt a roziglitazon tartalmazó kezelések (2,00%), mint az aktív és placebo komparátorok kombinációja esetén (1,53%) [relatív házárd (HR): 1,30 (95%-os konfidencia intervallum (CI): 1,004 - 1,69)]. A kockázat fokozódott, amikor a roziglitazont a már bevezetett inzulinkezeléshez adták hozzá, valamint ha a beteg nitrátot is kapott ismert ischaemiás szívbetegeire. Ennek a retrospektív elemzésnek egy frissített változatában, mely további 10, olyan vizsgálatot tartalmaz, melyek megfeleltek a beválasztási kritériumoknak, de az eredeti elemzés idején még nem voltak elérhetők, a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események teljes előfordulási gyakorisága statisztikailag nem tért el a roziglitazon-tartalmú terápiák esetén; 2,21% volt, szemben az aktív és a placebo komparátorok kombinációja esetén tapasztalt 2,08%-kal [HR: 1,098 (95%-os CI: 0,809 – 1,354)]. Egy prospektív, a cardiovascularis kimenetelt tanulmányozó vizsgálatban (átlagos követési idő 5,5 év) a cardiovascularis halálozás vagy hospitalizáció, mint elsődleges végpont esemény, hasonlóan alakult a roziglitazon és az aktív komparátorok esetében [HR: 0,99 (95%-os CI: 0,85 – 1,16)]. Két másik hosszútávú, prospektív, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat (9620 beteg, az egyes vizsgálatok időtartama >3 év), amelyekben a roziglitazont néhány más, engedélyezett orális antidiabetikummal vagy placebóval hasonlították össze, nem erősítette meg, de nem is zárta ki a cardialis ischaemia potenciális kockázatát. A cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek.

<sup>4</sup>Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazon szedő nőbetegeknél. Egy monoterápiás vizsgálatban az előfordulás gyakorisága nőknél 9,3% (2,7 beteg 100 betegévenként) volt a roziglitazon, 5,1% (1,5 beteg 100 betegévenként) volt a metformin, és 3,5% (1,3 beteg 100 betegévenként) volt a glibenklamid esetében. Egy másik hosszútávú vizsgálatban a csonttörések előfordulási gyakorisága magasabb volt a roziglitazon kombinációban szedők csoportjában, mint az aktív kontroll esetén [8,3% vs. 5,3%, kockázati arány: 1,57 (95%-os CI: 1,26 – 1,97)]. A törés kontrollhoz viszonyított kockázata nőknél magasabbnak mutatkozott [11,5% vs. 6,3%, kockázati arány: 1,82 (95%-os CI: 1,37 – 2,41)], mint a férfiaknál [5,3% vs. 4,3%, kockázati arány: 1,23 (95%-os CI: 0,85 – 1,77)]. További adatokra van szükség annak megállapításához, hogy férfiaknál is nő-e a törés kockázata hosszabb követési idő után. A beszámolók szerint a törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be (lásd 4.4 pont).

Rozigitazonnal végzett ketős-vak klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb ALT-szint emelkedés azonos gyakorisággal fordult elő, mint a placebo-csoportban (0,2%), de ritkábban, mint az összehasonlító aktív készítményekkel (metformin/szulfamilurea-származék) kezelt csoportokban (0,5%). A májat és az epeutakat érintő összes nemkívánatos esemény előfordulása < 1,5% volt mindegyik terápiás csoportban és hasonló volt a placebóhoz.

#### Forgalomba hozatal utáni adatok

A klinikai vizsgálatok adatai alapján felismert mellékhatásokon kívül a 2. táblázatban feltüntetett mellékhatásokat azonosították a roziglitazon forgalomba hozatal utáni alkalmazása során.

**2. táblázat. A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során roziglitazonnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                                                                             | Gyakoriság   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>                                                |              |
| gyors és nagyfokú súlygyarapodás                                                                        | Nagyon ritka |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek (lásd A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei)</b> |              |
| anafilaxiás reakció                                                                                     | Nagyon ritka |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                                             |              |
| macula oedema                                                                                           | Ritka        |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                                                  |              |
| pangásos szívelégtelenség/tüdő-oedema                                                                   | Ritka        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>                                                            |              |
| májműködési rendellenesség, melyet elsősorban az emelkedett májenzim értékek jeleznek <sup>5</sup>      | Ritka        |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei (lásd Immunrendszeri betegségek)</b>              |              |
| angio-oedema                                                                                            | Nagyon ritka |
| bőrreakciók (pl. urticaria, pruritus, bőrkirütés)                                                       | Nagyon ritka |

<sup>5</sup> Ritkán májenzim értékek emelkedését és hepatocellularis dysfunctiót jelentettek. Nagyon ritkán fatális kimenetelről is beszámoltak.

*Metformin*

Klinikai vizsgálati és forgalomba hozatal utáni adatok

A 3. táblázat a mellékhatásokat szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva tartalmazza. A gyakorisági kategóriáknál a metformin EU-ban rendelkezésre álló alkalmazási előírásában szereplő információkat vették alapul.

**3. táblázat. A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során metforminnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                               | Gyakoriság     |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>             |                |
| gastrointestinalis tünetek <sup>6</sup>                   | Nagyon gyakori |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>  |                |
| tejsavas acidosis                                         | Nagyon ritka   |
| B <sub>12</sub> -vitamin-hiány <sup>7</sup>               | Nagyon ritka   |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                |                |
| fémes íz érzése                                           | Gyakori        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>              |                |
| májműködési rendellenesség                                | Nagyon ritka   |
| hepatitis                                                 | Nagyon ritka   |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b> |                |
| urticaria                                                 | Nagyon ritka   |
| erythema                                                  | Nagyon ritka   |
| pruritus                                                  | Nagyon ritka   |

<sup>6</sup>Gastrointestinalis panaszok mint hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság, leggyakrabban a kezelés elején jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán rendeződnek.

<sup>7</sup>A hosszú távú metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának csökkenésével jár, aminek nagyon ritkán klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitamin-hiány (pl. megaloblastos anaemia) lehet a következménye.

#### 4.9 Túladagolás

Az AVANDAMET túladagolásáról nincsenek adatok.

A roziglitazon túladagolásáról kevés humán adat áll rendelkezésre. Önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a rosiglitazon legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagokban adták, és jól tolerálható volt.

A metformin jelentős túladagolása (vagy a tejsavas acidózis egyéb meglévő rizikó tényezői) tejsavas acidózishoz vezethet, amely egy vészhelyzetet jelent és kórházi kezelést igényel.

Túladagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a hemodialízis, de a roziglitazon erősen kötődik a fehérjékhez, és hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Oralis antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD03

Az AVANDAMET két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykémias szer kombinációja, a 2-es típusú cukorbetegség glikémiás kontrolljának javítására, ezek a roziglitazon-maleát, mely a tiazolidin-dionok, és metformin-hidroklorid, mely a biguanidok osztályába

tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinrezisztencia csökkentésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azért, hogy csökkentik a máj endogén glükóztermelését.

### *Roziglitazon*

A roziglitazon a PPAR $\gamma$  (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája, és az antidiabetikus szerek tiazolidin-dion osztályának a tagja. Csökkenti a vércukorszintet azért, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

A roziglitazon antihyperglykémias hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megővta a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejt működését, amit a szigetsejtek tömegének és inzulintartalmának növekedése igazolt, és megakadályozta a nyilvánvaló hyperglykaemia kialakulását. A roziglitazon nem stimulálta a pancreas inzulin szekrécióját és nem okozott hypoglykaemiát egerekben és patkányokban. A fő metabolit (para-hidroxiszulfát), melynek nagy az affinitása az oldható humán PPAR $\gamma$ -hoz, viszonylag nagy potenciát mutatott a glükóztolerancia vizsgálatban túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálatok megfigyelése szerint a roziglitazon vércukorcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükóz szint (FPG) közel maximális csökkenése kb. 8 heti kezelés után tapasztalható. A javuló glikémiás kontroll mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszintek csökkenésében megmutatkozott.

A roziglitazon-kezelést testsúlynövekedés kísérte. Műszeres vizsgálatok szerint a súlynövekedés oka főként a bőr alatti zsírgyarapodás volt, a visceralis és intrahepaticus zsír csökkenése mellett.

Összhangban a hatásmechanizmusával, a roziglitazon metforminnal kombinálva csökkentette az inzulinrezisztenciát, és javította a pancreas  $\beta$ -sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. Eltérő, de egymást kiegészítő hatásmechanizmusuk következtében a roziglitazon és metformin kombinációja additív hatású volt a vércukorszint csökkentése szempontjából 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása metforminnal kettős orális terápiában, a glikémiás kontroll (FPG és HbA $_{1c}$ ) tartós javulását eredményezte. Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még kifejezettebb volt. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a javult glikémiás kontroll hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy aktív kontrollos klinikai vizsgálatot (roziglitazon napi 8 mg-ig vagy metformin napi 2000 mg-ig) végeztek 2-es típusú diabetesben szenvedő 197 gyermekben (10-17 évesek), 24 hetes időtartammal. A HbA $_{1c}$  statisztikailag szignifikáns javulását a kiindulási értékhez képest csak a metformin-csoportban érték el. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelés után a gyermekeknél nem merültek fel újabb biztonságossági problémák, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekhez viszonyítva. Gyermekbetegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hosszú távú hatékonysági és biztonságossági adatok.

Az ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) egy 4-6 éves (átlag 4 éves) kezelési idejű, multicentrikus, kettős-vak, kontrollos vizsgálat volt, amelyben a napi 4-8 mg-os roziglitazon dózist hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett ( $\leq 3$  éve), korábban gyógyszeres kezelésben még nem részesült, 2-es típusú diabeteses betegnél. A roziglitazon-kezelés jelentősen, 63%-kal csökkentette a monoterápia elégtelenné válásának kockázatát (éhomi vércukor  $>10,0$  mmol/l) a glibenklamidhoz képest (relatív házár: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házár: 0,68, CI: 0,55-0,85) a vizsgálat ideje (legfeljebb 72 hónapos kezelés) alatt. Ennek értelmében a kezelés hatástalanságának kumulatív incidenciája 10,3% a roziglitazonnal, 14,8% a metforminnal és 23,3% a glibenklamiddal kezelt betegekben. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43%-a került kivonásra a roziglitazon-, 47%-a a glibenklamid-, ill. 42%-a a metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség proressziójára vagy a microvascularis vagy macrovascularis kimenetelre

gyakorolt hatását még nem állapították meg (lásd 4.8 pont). Ebben a vizsgálatban a megfigyelt mellékhatások megegyeztek az egyes kezelések ismert mellékhatás profiljával, beleértve a roziglitazonnal kapcsolatban a folyamatos testsúlynövekedést. A roziglitazont kapó nőknél emellett a csonttörések gyakoriságának növekedését figyelték meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) vizsgálat egy nagy (4447 beteg), nyílt, prospektív, kontrollos vizsgálat volt (átlagos követési idő 5,5 év), melybe metforminnal vagy szulfonilureával nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabeteses betegeket randomizáltak a kezelés roziglitazonnal vagy metforminnal vagy szulfonilureával történő kiegészítésére. A cukorbetegség fennállásának átlagos időtartama ezeknél a betegeknél kb. 7 év volt. Az előre meghatározott elsődleges végpont a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció (beleértve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is) vagy a cardiovascularis halálozás volt. A randomizált kezelés végén alkalmazott átlagos dózisokat az alábbi táblázat tartalmazza:

| Randomizált kezelés†                  | Átlagos dózis (SD) a randomizált kezelés végén |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| Roziglitazon (vagy SU vagy metformin) | 6,7 (1,9) mg                                   |
| Szulfanilurea (metformin mellé)       |                                                |
| Glimepirid*                           | 3,6 (1,8) mg                                   |
| Metformin (szulfanilurea mellé)       | 1995,5 (682,6) mg                              |

\*Hasonló relatívhatékonyságú dózisok (azaz kb. a maximális dózis fele) egyéb szulfonilureák (glibenklamid vagy glikazid) esetében is.

† Azok a betegek, akik a randomizáció szerinti kezelést kapták a megfelelő háttérkezeléssel kombinálva és értékelhető adataik voltak.

Nem találtak különbséget az előre meghatározott elsődleges végpont események számában a roziglitazon (321/2220) és az aktív kontroll (323/2227) között (HR: 0,99, CI: 0,85-1,16), az előre meghatározott, 1,20-os non-inferioritási kritérium teljesült (non-inferioritás  $p = 0,02$ ). A legfontosabb másodlagos végpontok HR- és CI-értékei: összhálózás (HR: 0,86, CI: 0,68-1,08), MACE (jelentős nemkívánatos cardialis esemény – Major Adverse Cardiac Events – cardiovascularis halálozás, akut myocardialis infarctus, stroke) (HR: 0,93, CI: 0,74-1,15), cardiovascularis halálozás (HR: 0,84, CI: 0,59-1,18), akut myocardialis infarctus (HR: 1,14, CI: 0,80-1,63) és stroke (HR: 0,72, CI: 0,49-1,06). Egy alvizsgálat 18. hónapjában a roziglitazonnal kiegészített kettős terápia nem volt kevésbé hatásos a HbA1c csökkentése tekintetében, mint a szulfonilurea-származék + metformin kombináció. Az 5 év után készült végső elemzésben a randomizált kettős kombinációs terápia során a kezelés előtti HbA1c-érték 0,14%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a metformin mellé roziglitazont kapó betegeknél, a metformin mellé szulfonilureát kapó betegeknél tapasztalt 0,17%-os emelkedéssel szemben (a terápia közötti különbség esetén a  $p < 0,0001$ ). A HbA1c 0,24%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a szulfonilurea mellé roziglitazont kapó betegeknél, a szulfonilurea mellé metformint kapó betegeknél tapasztalt 0,10%-os HbA1c csökkenéssel szemben (a terápia közötti különbség esetén a  $p = 0,0083$ ). Az aktív kontrollhoz képest a roziglitazon-tartalmú kezelések esetén jelentősen nőtt a szívelégtelenség (fatális és nem fatális kimenetelű) (HR: 2,10, CI: 1,35-3,27) és a csonttörés (kockázati arány: 1,57, CI: 1,26-1,97) gyakorisága (lásd 4.4 és 4.8 pont). Összesen 564 beteg esett ki a cardiovascularis követésből, ami a roziglitazont kapó betegek 12,3%-át és a kontroll betegek 13%-át teszi ki. Ez a cardiovascularis események követése során elvesztett betegek 7,2%-át és az összhálózások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

#### Metformin

A metformin antihyperglykémias hatással rendelkező biguanid, amely mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszinteket csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót, és ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metforminnak három hatás mechanizmusa lehet:

- a májban történő glükóztermelés csökkentése, a glükoneogenezis és glikogenolízis gátlása révén,
- az inzulinérzékenység enyhe fokú emelésével a perifériás glükózfelvétel és hasznosítás javítása az izmokban,



- a glükóz felszívódásának lassítása a belekben.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist, a glikogén-szintetázra gyakorolt hatása révén.

A metformin fokozza bizonyos membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport kapacitását.

Embereken, a glykaemiára kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvezően befolyásolja a lipid anyagcserét. Terápiás dózisok mellett, kontrollált közép- vagy hosszútávú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, LDLc és triglicerid-szinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) kimutatta az intenzív vércukor kontroll hosszútávú előnyeit 2-es típusú diabetesben. Az önmagában alkalmazott diéta elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabetes okozta szövődmények abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév), szemben a csak diétázó csoporttal (43,3 esemény/1000 betegév),  $p=0,0023$ , és szemben a kombinált szulfanilurea, ill. inzulin monoterápiás csoportokkal (40,1 esemény/1000 betegév),  $p=0,0034$
- a diabetezzel kapcsolatos mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, csak diéta 12,7 esemény/1000 betegév,  $p=0,017$
- az össz mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, szemben a csak diétával, 20,6 esemény/1000 betegév ( $p=0,011$ ), illetve a kombinált szulfanilurea és inzulin monoterápiával, 18,9 esemény/1000 betegév ( $p=0,021$ )
- a szívinfarktus abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ( $p=0,01$ )

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### AVANDAMET

#### Felszívódás

Statisztikailag lényeges különbséget nem tapasztaltak az AVANDAMET-ből, illetve a roziglitazon-maleát és metformin-hidroklorid tablettákból származó roziglitazon és metformin felszívódási mutatói között.

Egészséges önkénteseknek adva az AVANDAMET-et, az étel nem befolyásolta sem a metformin, sem a roziglitazon általános AUC-értéket. Táplálkozást követően a  $C_{max}$  alacsonyabb volt (22% roziglitazon és 15% metformin), a  $T_{max}$  kissé megnyúlt (a roziglitazoné megközelítőleg 1,5 órával, a metforminé pedig 0,5 órával). Ez a táplálékhatás nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak.

A következő megállapítások az AVANDAMET egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

#### Roziglitazon

##### Felszívódás

A roziglitazon abszolút biohasznosulása mind 4 mg-os, mind 8 mg-os per os adag után közel 99%. A roziglitazon bevitelét követően kb. 1 óra múlva észlelhető a plazma csúskoncentráció. A terápiás dózistartományban a plazmakoncentráció megközelítően arányos az alkalmazott dózissal.

A roziglitazon étellel történő bevétele nem befolyásolta az általános expozíciót (AUC), noha a  $C_{max}$  kissé ( megközelítőleg 20-28%-kal) csökkent, a  $T_{max}$  kissé ( megközelítőleg 1,75 órával) megnyúlt, az éhgyomorral történő bevitelkor észleltekkhez képest. Ezek a kisebb változások klinikailag nem jelentősek, s ezért nem szükséges a roziglitazon bevitelét az étkezéshez viszonyított meghatározott időponthoz kötni. A gyomor pH emelkedése nem befolyásolja a roziglitazon felszívódását.

### Eloszlás

A roziglitazon eloszlási térfogata kb. 14 liter egészséges önkénetesekben. A roziglitazon plazmafehérje kötődése nagy (kb. 99,8%), s ezt nem befolyásolja a koncentráció vagy az életkor. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) igen nagy mértékben kötődik a plazmaproteinekhez (> 99,99%).

### Metabolizmus

A roziglitazon nagy mértékben metabolizálódik, az anyavegyület változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- és glükuronid-konjugáció követ. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) szerepét a roziglitazon teljes antihyperglükémiás hatásában, emberben még nem tisztázták teljesen, és nem kizárható, hogy a metabolit hozzájárulhat a hatáshoz. Ez azonban nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát a célzott vagy speciális betegpopulációkban, mivel a májkárosodás ellenjavallatot képez, továbbá a III. fázisú vizsgálatokba nagyszámú időskorú, valamint enyhe-mérsékelt vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

*In vitro* vizsgálatok bizonyítják, hogy a roziglitazont túlnyomórészt a CYP2C8 metabolizálja, és csak kismértékben a CYP2C9.

Tekintettel arra, hogy *in vitro* a roziglitazonnak nincs jelentős gátló hatása a CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimekre, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel a P450 enzimmel metabolizálódó gyógyszerekkel. A roziglitazon *in vitro* mérsékelt gátolta a CYP2C8-at ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (lásd 4.5 pont) Egy *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat warfarinnal azt mutatta, hogy a roziglitazon *in vivo* nem lép kölcsönhatásba a CYP2C9 szubsztrátjaival.

### Elimináció

A roziglitazon teljes plazma clearance kb. 3 liter/óra, és a roziglitazon eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazon váratlan felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A roziglitazon 2/3 részben a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adagnak kb. 25%-a ürül. A vizelet és a széklet változatlan formában ürülő hatóanyagot nem tartalmaz. A terminális felezési idő radioaktivitásra kb. 130 óra, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok felhalmozódása a plazmában elvárható ismételt adagolásnál, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, amelynél nyolcszoros kumulációval számolnak.

### Különleges betegcsoportok:

Nemek: A nemek szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés nem mutatott jelentős különbséget a roziglitazon farmakokinetikájában a férfiak és a nők között.

Időskor: Az életkor szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés szerint az életkor nincs szignifikáns hatással a roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy populációs farmakokinetikai értékelés szerint, amelybe 96 gyermekbeteget vontak be (10-18 évesek, testtömegük 35-178 kg), úgy tűnik, az átlagos CL/F-érték hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F-értékek a felnőttek egyéni adataival azonos mértékűek voltak. A CL/F-érték függetlennek tűnt a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermek populációban.

Májkárosodás: Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a nem kötött  $C_{max}$  és AUC 2-3-szorosa volt a normál értéknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, a nem kötött AUC hétszörös eltéréssel a betegek között.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája nem különbözik lényegesen a vesekárosodott, ill. tartósan dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben.

## Metformin

### Felszívódás

A metformin egy dózis per os bevétele után 2,5 órával éri el a  $T_{max}$ -ot. Egészséges önkéntesekben egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása közel 50–60%. Egy orális adag után a székletben található fel nem szívódott rész 20-30% volt.

Az orális adagolás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos dózisok és adagolási rend esetén a steady state plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki és általában kevesebb, mint 1 µg/ml. Kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek ( $C_{max}$ ) nem haladták meg a 4 µg/ml-es értéket, még maximális dózisok esetén sem.

Az étel csökkenti és kismértékben megnyújtja a metformin felszívódását. Egy 850 mg-os adag bevitelét követően 40%-kal alacsonyabb plazma csúcskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését és a  $T_{max}$  35 perces megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin az eritrocitákban oszlik szét. A vérben a csúcstérték alacsonyabb, mint a plazmában, és közel azonos időben alakul ki. A vörösvértestek valószínűleg egy másodlagos eloszlási teret képeznek. Az átlag  $V_d$  63-276 l között alakult.

### Metabolizmus

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem izoláltak metabolitokat.

### Elimináció

A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén eliminálódik. Egy orális adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Károsodott veseműködés esetén a renális clearance a kreatinin-clearance mértékével arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az AVANDAMET-ben található gyógyszerek kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok külön-külön roziglitazonnal, illetve metforminnal végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származnak.

### Roziglitazon

Az állatvizsgálatokban megfigyelt mellékhatások, amelyeknek klinikai jelentősége lehet, a következők voltak: a plazma volumen növekedése, a vörösvértest szám csökkenésével és a szív súlyának növekedésével. A máj súlyának növekedése, a plazma ALT emelkedése (csak kutyákban) és a zsírszövet gyarapodása szintén megfigyelhető volt. Hasonló hatások voltak megfigyelhetők más tiazolidin-dionokkal is.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során patkányoknak a közép-késői gesztáció idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint retardált foetalis fejlődést eredményezett. Ezenkívül a roziglitazon gátolta az ovarialis progeszteron és ösztradiol szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, így módon befolyásolta az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont).

Egy familiáris adenomatosus polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiailag aktív dózis 200-szorosában alkalmazott roziglitazon növelte a tumor multiplikálódását a colonban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Azonban a roziglitazon *in vitro* elősegítette a humán colon tumorsejtek differenciálódását és a mutagén változások visszafejlődését. Továbbá a roziglitazon az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt genotoxikus, és nem észlelték colon tumor kialakulását élethosszigan tartó roziglitazon kezelés során két rágcslófajban.

### *Metformin*

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Karboximetil-keményítő-nátrium  
Hipromellóz (E464)  
Mikrokristályos cellulóz (E460)  
Laktóz-monohidrát  
Povidon (E1201)  
Magnézium-sztearát.

#### Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Vörös vas-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszerkészítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/PVdC/alumínium). 28, 56, 112, 336 (3×112) és 360 tablettát tartalmazó csomagolások.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/03/258/004-006

EU/1/03/258/016

EU/1/03/258/020

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2003. október 20.

Az utolsó megújítás dátuma: 2008. október 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg roziglitazon (roziglitazon-maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid (amely 780 mg metformin szabad bázisnak felel meg) tablettánként.

### Segédanyag

A tabletta laktózt tartalmaz (kb. 11 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga filmbevonatú tabletta, egyik oldalon „gsk”, másikon „2/1000” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek:

- akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- hármas orális terápiában szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserősségekben áll rendelkezésre.

Az AVANDAMET szokásos kezdő dózisa általában napi 4 mg roziglitazon és napi 2000 mg metformin-hidroklorid.

A roziglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8 mg roziglitazon és 2000 mg metformin-hidroklorid.

Az AVANDAMET teljes napi adagját két részletben kell bevenni.

Az AVANDAMET-re való áttérés előtt megfontolandó a roziglitazon adag fokozatos beállítása (az optimális metformin dózishoz hozzáadva).

Amikor klinikailag lehetséges, szóba jöhet a közvetlen áttérés a metformin monoterápiáról az AVANDAMET-terápiára.

Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.

Hármas orális terápia (roziglitazon, metformin és szulfanilurea-származék (lásd 4.4 pont)

- Metforminnal és szulfanilurea-származékkal kezelt betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET kezdő adagja napi 4 mg roziglitazon lehet, az addig alkalmazott dózist helyettesítő metformin adaggal. A betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a roziglitazon összetevő adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Hármas orális terápiában részesülő betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET helyettesítheti az addig kapott roziglitazon és metformin adagokat.

Megfelelő esetben a kezelés egyszerűsítése érdekében az AVANDAMET helyettesítheti az együtt adott roziglitazont és metformint az addig folytatott kettős vagy hármas orális terápiában.

#### Időskor

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, és az idős betegeknél gyakori a csökkent veseműködés, az AVANDAMET-et szedő időskorúak esetében szükséges a veseműködés rendszeres ellenőrzése (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nem szedhetnek AVANDAMET-et veseelégtelenségben vagy kóros veseműködésben szenvedő betegek, például  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülőkorúak

Az AVANDAMET nem javallott 18 életév alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságossági és hatékonysági adatok hiánya miatt ebben a korcsoportban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az AVANDAMET ellenjavallt a következő esetekben:

- túlérzékenység roziglitazonra, metformin-hidrokloridra vagy bármely segédanyagra
- szívelégtelenség vagy az anamnézisen előforduló szívelégtelenség (New York Heart Association [NYHA] I-IV fokozat)
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például
  - szív- vagy légzési elégtelenség
  - közelmúltban lezajlott szívinfarktus
  - shock
- májkárosodás
- akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.4 pont)
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma
- veseelégtelenség vagy kóros veseműködés, pl.  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin clearance (lásd 4.4 pont)
- akut állapotok, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - dehidratáció
  - súlyos fertőzés
  - shock
  - jódtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása (lásd 4.4 pont)
- szoptatás.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Tejsavas acidosis

A tejsavas acidosis egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely a metformin felhalmozódása következményeként fordulhat elő. A metforminnal kezelt betegeknél észlelt tejsavas acidosis esetek elsősorban szignifikáns veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegeknél fordultak elő. A tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb

rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplalás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely, hipoxiával társuló állapot.

#### Diagnózis:

A tejsavas acidosis jellemzője az acidosisos dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia, amelyet coma követ. A laborleletekben csökkent vér pH-értékek, 5 mmol/l-nél magasabb plazma laktát-értékek, növekedett anionhiány és laktát/piruvát arány található. Metabolikus acidosis gyanúja esetén a gyógyszer adását fel kell függeszteni és a beteget azonnal kórházba kell küldeni (lásd 4.9 pont).

#### Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni:

- legalább évente egyszer normális veseműködés esetén
- évente legalább 2-4-szer azoknál a betegeknél, akiknél a szérum kreatinin-szintek a normál értékek felső határán vannak és az idős betegeknél.

Az idős betegeknél a csökkent veseműködés gyakori és tünet nélküli. Különös óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol károsodhat a veseműködés, mint például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés indításakor, vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának az elején.

#### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A roziglitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyénenként kell értékelni a folyadékretenció lehetséges szerepét a súlygyarapodásban, mivel gyors és nagyfokú súlygyarapodást nagyon ritkán észleltek a folyadékretenció jeleként. Minden betegnél, különösen azoknál, akik egyidejűleg inzulint vagy szulfanilureát is kapnak, akiknél fennáll a szívelégtelenség veszélye és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretencióra utaló mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor.

Az AVANDAMET szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban történő alkalmazása esetén fokozódhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség kockázata (lásd 4.8 pont). Amikor az AVANDAMET szulfanilureával kombinációban történő alkalmazásának elindításáról döntenek, mérlegelni kell az alternatív terápiás lehetőségeket is. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, amikor az AVANDAMET-t kombinációban alkalmazzák, különösen ha inzulinnal, de akkor is, ha szulfanilureával.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is. Oedemát és szívelégtelenséget ugyancsak jelentettek idősebb betegeknél, valamint enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél is. Óvatosság szükséges a 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, az inzulin és a roziglitazon mind folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema rizikóját.

#### Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a roziglitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadékretenciót jár, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már beállított roziglitazon-kezeléshez csak kivételes esetben, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin.

#### Myocardialis ischaemia

Negyvenkét rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzése arra utal, hogy a roziglitazon-kezelés a myocardialis ischaemiás események fokozott kockázatával járhat együtt. Azonban, a cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek (lásd 4.8 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre ischaemiás szívbetegségben és/vagy perifériás artériás betegségben szenvedő betegek vonatkozásában.



Ezért elővigyázatosságból, roziglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott, különösen azoknál nem, akiknek myocardialis ischaemiás tünetei vannak.

#### Akut coronaria szindróma (ACS)

A roziglitazonnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban ACS-n átesett betegeket nem vizsgáltak. Tekintettel a szívelégtelenség kialakulásának eshetőségére ezen betegeknél, roziglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállásakor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére (lásd 4.3 pont).

#### A májfunkció monitorozása

A forgalombahozatal után szerzett tapasztalatok szerint ritkán előfordult hepatocellularis dysfunctio (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazonnal olyan betegeken, akikben a májenzim értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim értékeket minden betegben meg kell mérni az AVANDAMET kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. Az AVANDAMET-terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese), vagy valamely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT-értékek az AVANDAMET-terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim szinteket a lehető leghamarabb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT-érték továbbra is magasabb, mint a normál tartomány felső határának háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegeknél bármely májműködési zavarra utaló jel kialakulna, úgy mint megmagyarázhatatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét vizelet, a májenzimeket meg kell mérni. A laboratóriumi paraméterektől függő klinikai értékelés alapján lehet eldönteni, hogy folytatható-e az AVANDAMET-terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát le kell állítani.

#### Szembetegségek

A posztmarketing időszakban tiazolidin-dionok, köztük roziglitazon alkalmazásakor a látásélesség csökkenésével járó új diabeteses macula oedema kialakulásáról, vagy a meglévő rosszabbodásáról számoltak be. Számos érintett beteg egyidejű perifériás oedemát is jelzett. Nem egyértelmű hogy van-e közvetlen kapcsolat a roziglitazon és a macula oedema között, de ha a betegnek a látásélességével kapcsolatos panasa van, a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, és meg kell fontolnia, hogy szemészeti kivizsgálásra küldje a beteget.

#### Súlygyarapodás

A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, amely nagyobb mértékű volt, amikor inzulinnal kombinációban adták. Ezért a testsúlyt gondosan ellenőrizni kell, tekintettel arra, hogy ez a folyadékretenció következménye lehet, amihez szívelégtelenség társulhat.

#### Anaemia

A roziglitazon-kezeléshez dózisfüggő hemoglobinszint-csökkenés társul. Azoknál a betegeknél, akiknek a hemoglobinszintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata az AVANDAMET-kezelés alatt.

#### Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik az AVANDAMET-et szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg fokozott ellenőrzésére és az együtt adott gyógyszer adagjának a csökkentésére.

#### Műtét

Mivel az AVANDAMET metformin-hidrokloridot tartalmaz, ezért altatásban tervezett műtét előtt 48 órával a kezelést fel kell függeszteni, és általában csak újabb 48 óra eltelte után szabad újratekinteni.

#### Jódtartalmú kontrasztanyag adása

A radiológiai vizsgálatok során intravascularisan alkalmazott jódtartalmú kontrasztanyagok veseelégtelenséget okozhatnak. Ezért, a metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell

állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és normál értékeket találtak (lásd 4.5 pont).

#### Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a rozigitazont szedő nőbetegeknél (lásd 4.8 pont). A törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be. Nőknél ezt a gyakoribb előfordulást a kezelés első éve után észlelték, és az a hosszú távú kezelés egész időtartama alatt megmaradt. A csonttörések kockázatára gondolni kell a rozigitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során.

#### Egyéb óvintézkedések

Premenopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak rozigitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban észleltek hormonzavart (lásd 5.3 pont), a menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős nemkívánatos hatást nem lehetett megfigyelni. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegekben, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell a terhesség rizikóira (lásd 4.6 pont).

Az AVANDAMET csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén, a rozigitazon farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt (lásd 4.5 pont). Továbbá, a metformin farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt az AVANDAMET csak óvatosan adható olyan kationos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek renális tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin) (lásd 4.5 pont). A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni az AVANDAMET adagjának módosítását az ajánlott adagolási tartományban, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását.

A betegek folytassák diétájukat és arra ügyeljenek, hogy a szénhidrát bevitelét a nap folyamán egyenletesen el kell osztani. Túlsúlyos betegek folytassák az energiaszegény diétájukat.

A diabetes monitorozásához szükséges laborvizsgálatokat rendszeresen kell elvégezni.

Az AVANDAMET tabletta laktózt is tartalmaz, ezért a ritka örökletes galaktóz intolerancia, a lapp laktáz-hiány vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar esetén nem alkalmazható.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

AVANDAMET interakciókra vonatkozó klinikai vizsgálatokat nem végeztek, viszont a klinikai vizsgálatokban, valamint a kiterjedt klinikai használat során a hatóanyagok egyidejű alkalmazása semmilyen váratlan kölcsönhatást nem okozott. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (rozigitazon és metformin) vonatkoznak.

Az AVANDAMET metformin hatóanyaga miatt fokozott a tejsavas acidosis kockázata akut alkohol intoxikáció alatt (főleg koplalás, rossz táplálkozás vagy májelégtelenség esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztás és alkoholtartalmú gyógyszerek alkalmazása kerülendő.

A kationos gyógyszerek, amelyek renális tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin), kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal, mivel közös renális tubularis transzport rendszerekért versenyeznek. Egy hét egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a cimetidin, naponta kétszer 400 mg-os adagban alkalmazva, a metformin szisztémás expozícióját (AUC) 50%-kal, a  $C_{max}$ -értéket pedig 81%-kal növelte. Ezért meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását, a dózis ajánlott adagolási tartományon belüli módosítását, és a diabetes kezelésének megváltoztatását, renális tubularis szekrécióval kiválasztódó kationos gyógyszerek együttdadása esetén (lásd 4.4 pont).

*In vitro* kísérletekben kimutatták, hogy a rozigitazont főként a CYP2C8 metabolizálja, a CYP2C9 metabolikus út kevésbé jelentős.

A roziglitazon együttadása gemfibrozillal (a CYP2C8 inhibitora) a roziglitazon plazmakoncentrációjának kétszeresére emelkedését eredményezte. Mivel fennáll a lehetsége a dózisfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttadása rifampicinnel (a CYP2C8 induktora) a roziglitazon plazmakoncentráció 66%-os csökkenését eredményezte. Nem zárható ki, hogy más induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű) is befolyásolhatják a roziglitazon expozíciót. Lehet, hogy a roziglitazon adagját emelni kell. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

Nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás a CYP2C9 szubsztrátjaival vagy inhibitoraival.

A roziglitazont együtt adva glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki.

Nem találtak klinikailag jelentős interakciót digoxinnal, a CYP2C9 szubsztrát warfarinnal, a CYP3A4 szubsztrát nifedipinnel, etinilösztadiollal vagy noretiszteronnal, amikor ezeket roziglitazonnal együtt adták.

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravascularis alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ennek eredménye a metformin akkumulációja és a tejsavas acidosis kockázata. A metformint le kell állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és az normál értékeket mutat.

#### Óvatosságot igénylő kombinációk

A glükokortikoidok (szisztémásan és helyileg alkalmazva), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglikémiás aktivitással rendelkeznek. Erről a beteget tájékoztatni kell, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, főleg a kezelés kezdeti szakában. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

Az ACE-gátlók a vércukorszint csökkenését okozhatják. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

## **4.6 Terhesség és szoptatás**

Az AVANDAMET terhes nőknél vagy szoptatás alatt történő alkalmazásáról sem preklinikai, sem klinikai adat nem áll rendelkezésre.

Beszámoltak arról, hogy a roziglitazon emberben átjut a placentán, és kimutatható a foetalis szövetekben. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a roziglitazon tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Ebből kifolyólag az AVANDAMET terhesség alatt nem adható. Amennyiben a beteg gyermeket szeretne, netán a kezelés ideje alatt teherbe esne, az AVANDAMET-kezelést fel kell függeszteni, kivéve, ha az anyára nézve a várható előny ellensúlyozza a magzatot érintő kockázati tényezőket.

A roziglitazon és a metformin kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért az AVANDAMET szoptatás ideje alatt nem adható (lásd 4.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AVANDAMET nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatások az AVANDAMET mindegyik összetevőjével kapcsolatosak. A fix dózisú kombinációnál csak azok a mellékhatások szerepelnek, amelyeket az AVANDAMET egyik összetevőjével kapcsolatban sem észleltek, vagy nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint egyetlen összetevő esetén.

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva vannak megadva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriák nem vezethetők vissza egyéb tényezőkre, pl. a vizsgálatok eltérő időtartamára, a korábbi betegségekre és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságaira. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján meghatározott gyakorisági kategóriák nem feltétlenül tükrözik a szokásos terápiás gyakorlatban előforduló mellékhatások gyakoriságát. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ , ide értve az egyedülálló eseteket is).

##### AVANDAMET

Kettős-vak vizsgálatok adatai igazolják, hogy az együtt adott roziglitazon és metformin biztonságossági profilja hasonló a két gyógyszer kombinált mellékhatás profiljához. Az AVANDAMET-tel kapcsolatos adatok is egybevágnak ezzel a kombinált mellékhatás profillal.

##### Klinikai vizsgálati adatok (inzulin hozzáadása beállított AVANDAMET-terápiához)

Egy vizsgálatban, amelyben AVANDAMET-re beállított betegeknek adtak inzulint ( $n=322$ ), nem észleltek új mellékhatásokat azokon túlmenően, amelyeket vagy az AVANDAMET vagy a roziglitazon tartalmú kombinációs kezelések kapcsán megállapítottak.

Mindazonáltal, mind a folyadékháztartással kapcsolatos mellékhatások, mind a hypoglykaemia kockázata fokozódik, amikor az AVANDAMET-et inzulinnal kombinációban alkalmazzák.

##### *Roziglitazon*

##### Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriákat nem magyarázzák egyéb tényezők, mint pl. a vizsgálatok eltérő időtartama, a korábbi betegségek és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságai.

Az 1. táblázat a több, mint 5000, roziglitazonnal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatok áttekintése során azonosított mellékhatásokat tartalmazza. A táblázatban a mellékhatások minden szervrendszerénél a roziglitazon-monoterápia kezelésre vonatkozó csökkenő gyakoriság szerint vannak megadva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

**1. táblázat. A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| <b>Mellékhatás</b>                                                | <b>A mellékhatások gyakorisága kezelési protokollok szerint</b> |                                  |                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                   | <b>Roziglitazon monoterápia</b>                                 | <b>Roziglitazon metforminnal</b> | <b>Roziglitazon metforminnal és szulfanilureával</b> |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>    |                                                                 |                                  |                                                      |
| anaemia                                                           | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| granulocytopenia                                                  |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>          |                                                                 |                                  |                                                      |
| hypercholesterinaemia <sup>1</sup>                                | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| hypertriglyceridaemia                                             | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hyperlipaemia                                                     | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| súlygyarapodás                                                    | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| étvágyfokozódás                                                   | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hypoglykaemia                                                     |                                                                 | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                        |                                                                 |                                  |                                                      |
| szédülés*                                                         |                                                                 | Gyakori                          |                                                      |
| fejfájás*                                                         |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>            |                                                                 |                                  |                                                      |
| szívelégtelenség <sup>2</sup>                                     |                                                                 | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| cardialis ischaemia <sup>3*</sup>                                 | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                     |                                                                 |                                  |                                                      |
| székrekedés                                                       | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                                                                 |                                  |                                                      |
| csonttörések <sup>4</sup>                                         | Gyakori                                                         | Gyakori                          |                                                      |
| myalgia*                                                          |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>   |                                                                 |                                  |                                                      |
| oedema                                                            | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |

\*A klinikai vizsgálatok placebo-csoportjának adatai szerint ezen események háttér előfordulási gyakorisági kategóriája „gyakori”.

<sup>1</sup>A hypercholesterinaemiáról a roziglitazonnal kezelt betegek legfeljebb 5,3%-ánál számoltak be (monoterápia, kettős vagy hármas orális terápia esetén). Az emelkedett összkoleszterin-szinttel együtt emelkedett mind az LDL-koleszterin, mind a HDL-koleszterin, de az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány nem változott vagy javult a hosszú távú vizsgálatok során. Összességében véve, ezek a színiemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

<sup>2</sup>A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg, amikor a roziglitazont egy szulfanilureás kezeléshez adták hozzá (kettős vagy hármas terápia), és gyakoribb volt 8 mg roziglitazon, mint 4 mg roziglitazon (teljes napi adag) alkalmazása során. A szívelégtelenség előfordulása hármas orális terápia esetén 1,4% volt a legnagyobb kettős-vak vizsgálatban, összehasonlítva a metformin plusz szulfanilurea kettős terápia esetén észlelt 0,4%-kal. Az inzulinnal történő kombináció esetében (roziglitazon hozzáadása bevezetett inzulin-kezeléshez) a szívelégtelenség előfordulása 2,4% volt, összehasonlítva az önmagában adott inzulinnal észlelt 1,1%-kal.

Egy pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II fokozat) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a szívelégtelenség rosszabbodása vagy lehetséges rosszabbodása a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál fordult elő, a placebo mellett észlelt 3,5%-kal összehasonlítva.

<sup>3</sup>42 rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzésében a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események összes előfordulása gyakoribb volt a roziglitazon tartalmazó kezelések (2,00%), mint az aktív és placebo komparátorok kombinációja esetén (1,53%) [relatív házár (HR): 1,30 (95%-os konfidencia intervallum (CI): 1,004 - 1,69)]. A kockázat fokozódott, amikor a roziglitazon a már bevezetett inzulinkezeléshez adták hozzá, valamint ha a beteg nitrátot is kapott ismert ischaemiás szívbetegeire. Ennek a retrospektív elemzésnek egy frissített változatában, mely további 10, olyan vizsgálatot tartalmaz, melyek megfeleltek a bevásztási kritériumoknak, de az eredeti elemzés idején még nem voltak elérhetők, a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események teljes előfordulási gyakorisága statisztikailag nem tért el a roziglitazon-tartalmú terápia esetén; 2,21% volt, szemben az aktív és a placebo komparátorok kombinációja esetén tapasztalt 2,08%-kal [HR: 1,098 (95%-os CI: 0,809 – 1,354)]. Egy prospektív, a cardiovascularis kimenetelt tanulmányozó vizsgálatban (átlagos követési idő 5,5 év) a cardiovascularis halálozás vagy hospitalizáció, mint elsődleges végpont esemény, hasonlóan alakult a roziglitazon és az aktív komparátorok esetében [HR: 0,99 (95%-os CI: 0,85 – 1,16)]. Két másik hosszútávú, prospektív, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat (9620 beteg, az egyes vizsgálatok időtartama >3 év), amelyekben a roziglitazon néhány más, engedélyezett orális antidiabetikummal vagy placeboval hasonlították össze, nem erősítette meg, de nem is zárta ki a cardialis ischaemia potenciális kockázatát. A cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek.

<sup>4</sup>Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazon szedő nőbetegeknél. Egy monoterápiás vizsgálatban az előfordulás gyakorisága nőknél 9,3% ( 2,7 beteg 100 betegévenként) volt a roziglitazon, 5,1% ( 1,5 beteg 100 betegévenként) volt a metformin, és 3,5% (1,3 beteg 100 betegévenként) volt a glibenklamid esetében. Egy másik hosszútávú vizsgálatban a csonttörések előfordulási gyakorisága magasabb volt a roziglitazon kombinációban szedők csoportjában, mint az aktív kontroll esetén [8,3% vs. 5,3%, kockázati arány: 1,57 (95%-os CI: 1,26 – 1,97)]. A törés kontrollhoz viszonyított kockázata nőknél magasabbnak mutatkozott [11,5% vs. 6,3%, kockázati arány: 1,82 (95%-os CI: 1,37 – 2,41)], mint a férfiaknál [5,3% vs. 4,3%, kockázati arány: 1,23 (95%-os CI: 0,85 – 1,77)]. További adatokra van szükség annak megállapításához, hogy férfiaknál is nő-e a törés kockázata hosszabb követési idő után. A beszámolók szerint a törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be (lásd 4.4 pont).

Rozigitazonnal végzett ketős-vak klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb ALT-szint emelkedés azonos gyakorisággal fordult elő, mint a placebo-csoportban (0,2%), de ritkábban, mint az összehasonlító aktív készítményekkel (metformin/szulfamilurea-származék) kezelt csoportokban (0,5%). A májat és az epeutakat érintő összes nemkívánatos esemény előfordulása < 1,5% volt mindegyik terápiai csoportban, és hasonló volt a placeboéhoz.

#### Forgalomba hozatal utáni adatok

A klinikai vizsgálatok adatai alapján felismert mellékhatásokon kívül a 2. táblázatban feltüntetett mellékhatásokat azonosították a roziglitazon forgalomba hozatal utáni alkalmazása során.

**2. táblázat. A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során roziglitazonnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                                                                           | Gyakoriság   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>                                              |              |
| gyors és nagyfokú súlygyarapodás                                                                      | Nagyon ritka |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek (lásd A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei)</b> |              |
| anafilaxiás reakció                                                                                   | Nagyon ritka |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                                           |              |
| macula oedema                                                                                         | Ritka        |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                                                |              |
| pangásos szívelégtelenség/tüdő-oedema                                                                 | Ritka        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>                                                          |              |
| májműködési rendellenesség, melyet elsősorban az emelkedett májenzim értékek jeleznek <sup>5</sup>    | Ritka        |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei (lásd Immunrendszeri betegségek és tünetek)</b> |              |
| angio-oedema                                                                                          | Nagyon ritka |
| bőrreakciók (pl. urticaria, pruritus, bőrkirütés)                                                     | Nagyon ritka |

<sup>5</sup>Ritkán májenzim értékek emelkedését és hepatocellularis dysfunctiót jelentettek. Nagyon ritkán fatális kimenetelről is beszámoltak.

*Metformin*

Klinikai vizsgálati és forgalomba hozatal utáni adatok

A 3. táblázat a mellékhatásokat szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva tartalmazza. A gyakorisági kategóriáknál a metformin EU-ban rendelkezésre álló alkalmazási előírásában szereplő információkat vették alapul.

**3. táblázat. A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során metforminnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                               | Gyakoriság     |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>             |                |
| gastrointestinalis tünetek <sup>6</sup>                   | Nagyon gyakori |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>  |                |
| tejsavas acidosis                                         | Nagyon ritka   |
| B <sub>12</sub> -vitamin-hiány <sup>7</sup>               | Nagyon ritka   |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                |                |
| fémcs íz érzése                                           | Gyakori        |
| <b>Máj- epebetegségek illetve tünetek</b>                 |                |
| májműködési rendellenesség                                | Nagyon ritka   |
| hepatitis                                                 | Nagyon ritka   |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b> |                |
| urticaria                                                 | Nagyon ritka   |
| erythema                                                  | Nagyon ritka   |
| pruritus                                                  | Nagyon ritka   |

<sup>6</sup>Gastrointestinalis panaszok mint hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság, leggyakrabban a kezelés elején jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán rendeződnek.

<sup>7</sup>A hosszú távú metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának csökkenésével jár, aminek nagyon ritkán klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitamin-hiány (pl. megaloblastos anaemia) lehet a következménye.

#### 4.9 Túladagolás

Az AVANDAMET túladagolásáról nincsenek adatok.

A roziglitazon túladagolásáról kevés humán adat áll rendelkezésre. Önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a roziglitazont legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagokban adták, és jól tolerálható volt.

A metformin jelentős túladagolása (vagy a tejsavas acidózis egyéb meglévő rizikótényezői) tejsavas acidózishoz vezethet, amely egy vészhelyzetet jelent és kórházi kezelést igényel.

Túladagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a hemodialízis, de a roziglitazon erősen kötődik a fehérjékhez, és hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Orális antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD03

Az AVANDAMET két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykémias szer kombinációja, a 2-es típusú cukorbetegség glikémiás kontrolljának javítására, ezek a roziglitazon-maleát, mely a tiazolidin-dionok, és metformin-hidroklorid, mely a biguanidok osztályába



tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinrezisztencia csökkentésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azért, hogy csökkentik a máj endogén glükóztermelését.

### *Roziglitazon*

A roziglitazon a PPAR $\gamma$  (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája, és az antidiabetikus szerek tiazolidin-dion osztályának a tagja. Csökkenti a vércukorszintet azért, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

A roziglitazon antihyperglykémias hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megővta a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejt működését, amit a szigetsejtek tömegének és inzulintartalmának növekedése igazolt, és megakadályozta a nyilvánvaló hyperglykaemia kialakulását. A roziglitazon nem stimulálta a pancreas inzulinszekrécióját és nem okozott hypoglykaemiát egerekben és patkányokban. A fő metabolit (para-hidroxiszulfát), melynek nagy az affinitása az oldható humán PPAR $\gamma$ -hoz, viszonylag nagy potenciát mutatott a glükóztolerancia vizsgálatban túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálatok megfigyelése szerint a roziglitazon vércukorcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükózszt (FPG) közel maximális csökkenése kb. 8 heti kezelés után tapasztalható. A javuló glikémiás kontroll mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszintek csökkenésében megmutatkozott.

A roziglitazon-kezelést testsúlynövekedés kísérte. Műszeres vizsgálatok szerint a súlynövekedés oka főként a bőr alatti zsírgyarapodás volt, a visceralis és intrahepaticus zsír csökkenése mellett.

Összhangban a hatásmechanizmusával, a roziglitazon metforminnal kombinálva csökkentette az inzulinrezisztenciát, és javította a pancreas  $\beta$ -sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. Eltérő, de egymást kiegészítő hatásmechanizmusuk következtében a roziglitazon és metformin kombinációja additív hatású volt a vércukorszint csökkentése szempontjából 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása metforminnal kettős orális terápiában, a glikémiás kontroll (FPG és HbA<sub>1c</sub>) tartós javulását eredményezte. Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még kifejezettebb volt. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a javult glikémiás kontroll hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy aktív kontrollos klinikai vizsgálatot (roziglitazon napi 8 mg-ig vagy metformin napi 2000 mg-ig) végeztek 2-es típusú diabetesben szenvedő 197 gyermekben (10-17 évesek), 24 hetes időtartammal. A HbA<sub>1c</sub> statisztikailag szignifikáns javulását a kiindulási értékhez képest csak a metformin-csoportban érték el. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelés után a gyermekeknél nem merültek fel újabb biztonságossági problémák, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekhez viszonyítva. Gyermekbetegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hosszú távú hatékonysági és biztonságossági adatok.

Az ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) egy 4-6 éves (átlag 4 éves) kezelési idejű, multicentrikus, kettős-vak, kontrollos vizsgálat volt, amelyben a napi 4-8 mg-os roziglitazon dózist hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett ( $\leq 3$  éve), korábban gyógyszeres kezelésben még nem részesült, 2-es típusú diabeteses betegnél. A roziglitazon-kezelés jelentősen, 63%-kal csökkentette a monoterápia elégtelenné válásának kockázatát (éhomi vércukor  $>10,0$  mmol/l) a glibenklamidhoz képest (relatív házár: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házár: 0,68, CI: 0,55-0,85) a vizsgálat ideje (legfeljebb 72 hónapos kezelés) alatt. Ennek értelmében a kezelés hatástalanságának kumulatív incidenciája 10,3% a roziglitazonnal, 14,8% a metforminnal és 23,3% a glibenklamiddal kezelt betegekben. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43%-a került kivonásra a roziglitazon-, 47%-a a glibenklamid-, ill. 42%-a a metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség proressziójára vagy a microvascularis vagy macrovascularis kimenetelre

gyakorolt hatását még nem állapították meg (lásd 4.8 pont). Ebben a vizsgálatban a megfigyelt mellékhatások megegyeztek az egyes kezelések ismert mellékhatás profiljával, beleértve a roziglitazonnal kapcsolatban a folyamatos testsúlynövekedést. A roziglitazont kapó nőknél emellett a csonttörések gyakoriságának növekedését figyelték meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) vizsgálat egy nagy (4447 beteg), nyílt, prospektív, kontrollos vizsgálat volt (átlagos követési idő 5,5 év), melybe metforminnal vagy szulfonilureával nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabeteses betegeket randomizáltak a kezelés roziglitazonnal vagy metforminnal vagy szulfonilureával történő kiegészítésére. A cukorbetegség fennállásának átlagos időtartama ezeknél a betegeknél kb. 7 év volt. Az előre meghatározott elsődleges végpont a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció (beleértve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is) vagy a cardiovascularis halálozás volt. A randomizált kezelés végén alkalmazott átlagos dózisokat az alábbi táblázat tartalmazza:

| Randomizált kezelés†                  | Átlagos dózis (SD) a randomizált kezelés végén |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| Roziglitazon (vagy SU vagy metformin) | 6,7 (1,9) mg                                   |
| Szulfanilurea (metformin mellé)       |                                                |
| Glimepirid*                           | 3,6 (1,8) mg                                   |
| Metformin (szulfanilurea mellé)       | 1995,5 (682,6) mg                              |

\*Hasonló relatívhatékonyságú dózisok (azaz kb. a maximális dózis fele) egyéb szulfonilureák (glibenklamid vagy glikazid) esetében is.

† Azok a betegek, akik a randomizáció szerinti kezelést kapták a megfelelő háttérkezeléssel kombinálva és értékelhető adataik voltak.

Nem találtak különbséget az előre meghatározott elsődleges végpont események számában a roziglitazon (321/2220) és az aktív kontroll (323/2227) között (HR: 0,99, CI: 0,85-1,16), az előre meghatározott, 1,20-os non-inferioritási kritérium teljesült (non-inferioritás  $p = 0,02$ ). A legfontosabb másodlagos végpontok HR- és CI-értékei: összhálózás (HR: 0,86, CI: 0,68-1,08), MACE (jelentős nemkívánatos cardialis esemény – Major Adverse Cardiac Events – cardiovascularis halálozás, akut myocardialis infarctus, stroke) (HR: 0,93, CI: 0,74-1,15), cardiovascularis halálozás (HR: 0,84, CI: 0,59-1,18), akut myocardialis infarctus (HR: 1,14, CI: 0,80-1,63) és stroke (HR: 0,72, CI: 0,49-1,06). Egy alvizsgálat 18. hónapjában a roziglitazonnal kiegészített kettős terápia nem volt kevésbé hatásos a HbA1c csökkentése tekintetében, mint a szulfanilurea-származék + metformin kombináció. Az 5 év után készült végső elemzésben a randomizált kettős kombinációs terápia során a kezelés előtti HbA1c-érték 0,14%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a metformin mellé roziglitazont kapó betegeknél, a metformin mellé szulfanilureát kapó betegeknél tapasztalt 0,17%-os emelkedéssel szemben (a terápia közötti különbség esetén a  $p < 0,0001$ ). A HbA1c 0,24%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a szulfanilurea mellé roziglitazont kapó betegeknél, a szulfanilurea mellé metformint kapó betegeknél tapasztalt 0,10%-os HbA1c csökkenéssel szemben (a terápia közötti különbség esetén a  $p = 0,0083$ ). Az aktív kontrollhoz képest a roziglitazon-tartalmú kezelések esetén jelentősen nőtt a szívelégtelenség (fatális és nem fatális kimenetelű) (HR: 2,10, CI: 1,35-3,27) és a csonttörés (kockázati arány: 1,57, CI: 1,26-1,97) gyakorisága (lásd 4.4 és 4.8 pont). Összesen 564 beteg esett ki a cardiovascularis követésből, ami a roziglitazont kapó betegek 12,3%-át és a kontroll betegek 13%-át teszi ki. Ez a cardiovascularis események követése során elvesztett betegek 7,2%-át és az összhálózások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

#### Metformin

A metformin antihyperglykémias hatással rendelkező biguanid, amely mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszinteket csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót, és ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metforminnak három hatásmechanizmusa lehet:

- a májban történő glükóztermelés csökkentése, a glükoneogenezis és glikogenezis gátlása révén,
- az inzulinérzékenység enyhe fokú emelésével a perifériás glükózfelvétel és hasznosítás javítása az izmokban,

- a glükóz felszívódásának lassítása a belekben.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist, a glikogén-szintetázra gyakorolt hatása révén.

A metformin fokozza bizonyos membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport kapacitását.

Embereken, a glykaemiára kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvezően befolyásolja a lipid anyagcserét. Terápiás dózisok mellett, kontrollált közép- vagy hosszútávú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, LDLc- és triglicerid-szinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) kimutatta az intenzív vércukorkontroll hosszútávú előnyeit 2-es típusú diabetesben. Az önmagában alkalmazott diéta elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabetes okozta szövődmények abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév), szemben a csak diétázó csoporttal (43,3 esemény/1000 betegév),  $p=0,0023$ , és szemben a kombinált szulfanilurea, ill. inzulin monoterápiás csoportokkal (40,1 esemény/1000 betegév),  $p=0,0034$
- a diabetezzel kapcsolatos mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, csak diéta 12,7 esemény/1000 betegév,  $p=0,017$
- az össz mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, szemben a csak diétával, 20,6 esemény/1000 betegév ( $p=0,011$ ), illetve a kombinált szulfanilurea és inzulin monoterápiával, 18,9 esemény/1000 betegév ( $p=0,021$ )
- a szívinfarktus abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ( $p=0,01$ )

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### AVANDAMET

#### Felszívódás

Statisztikailag lényeges különbséget nem tapasztaltak az AVANDAMET-ből, illetve a roziglitazon-maleát és metformin-hidroklorid tablettákból származó roziglitazon és metformin felszívódási mutatói között.

Egészséges önkénteseknek adva az AVANDAMET-et, az étel nem befolyásolta sem a metformin, sem a roziglitazon AUC-értékét. Táplálkozást követően a  $C_{max}$  alacsonyabb volt (22% roziglitazon és 15% metformin), a  $T_{max}$  kissé megnyúlt (a roziglitazoné megközelítőleg 1,5 órával, a metforminé pedig 0,5 órával). Ez a táplálékhatás nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak.

A következő megállapítások az AVANDAMET egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

#### Roziglitazon

##### Felszívódás

A roziglitazon abszolút biohasznosulása mind 4 mg-os, mind 8 mg-os per os adag után közel 99%. A roziglitazon bevitelét követően kb. 1 óra múlva észlelhető a plazma csúskoncentráció. A terápiás dózistartományban a plazmakoncentráció megközelítően arányos az alkalmazott dózissal.

A roziglitazon étellel történő bevétele nem befolyásolta az általános expozíciót (AUC), noha a  $C_{max}$  kissé (megközelítőleg 20-28%-kal) csökkent, a  $T_{max}$  kissé (megközelítőleg 1,75 órával) megnyúlt, az éhgyomorral történő bevitelkor észleltekkhez képest. Ezek a kisebb változások klinikailag nem jelentősek, s ezért nem szükséges a roziglitazon bevitelét az étkezéshez viszonyított meghatározott időponthoz kötni. A gyomor pH emelkedése nem befolyásolja a roziglitazon felszívódását.

### Eloszlás

A roziglitazon eloszlási térfogata kb. 14 liter egészséges önkénetesekben. A roziglitazon plazmafehérje kötődése nagy (kb. 99,8%), s ezt nem befolyásolja a koncentráció vagy az életkor. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) igen nagy mértékben kötődik a plazmaproteinekhez (> 99,99%).

### Metabolizmus

A roziglitazon nagy mértékben metabolizálódik, az anyavegyület változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- és glükuronid-konjugáció követ. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) szerepét a roziglitazon teljes antihyperglükémiás hatásában, emberben még nem tisztázták teljesen, és nem kizárható, hogy a metabolit hozzájárulhat a hatásához. Ez azonban nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát a célzott vagy speciális betegpopulációkban, mivel a májkárosodás ellenjavallatot képez, továbbá a III. fázisú vizsgálatokba nagyszámú időskorú, valamint enyhe-mérsékelt vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

*In vitro* vizsgálatok bizonyítják, hogy a roziglitazont túlnyomórészt a CYP2C8 metabolizálja, és csak kismértékben a CYP2C9.

Tekintettel arra, hogy *in vitro* a roziglitazonnak nincs jelentős gátló hatása a CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimekre, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel a P450 enzimmel metabolizálódó gyógyszerekkel. A roziglitazon *in vitro* mérsékelt gátolta a CYP2C8-at ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (lásd 4.5 pont) Egy *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat warfarinnal azt mutatta, hogy a roziglitazon *in vivo* nem lép kölcsönhatásba a CYP2C9 szubsztrátaival.

### Elimináció

A roziglitazon teljes plazma clearance kb. 3 liter/óra, és a roziglitazon terminális eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazon váratlan felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A roziglitazon 2/3 részben a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adagnak kb. 25%-a ürül. A vizelet és a széklet változatlan formában ürülő hatóanyagot nem tartalmaz. A terminális felezési idő radioaktivitásra kb. 130 óra, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok felhalmozódása a plazmában elvárható ismételt adagolásnál, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, amelynél nyolcszoros kumulációval számolnak.

### Különleges betegcsoportok

Nemek: A nemek szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés nem mutatott jelentős különbséget a roziglitazon farmakokinetikájában a férfiak és a nők között.

Időskor: Az életkor szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés szerint az életkor nincs szignifikáns hatással a roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy populációs farmakokinetikai értékelés szerint, amelybe 96 gyermekbeteget vontak be (10-18 évesek, testtömegük 35-178 kg), úgy tűnik, az átlagos CL/F-érték hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F-értékek a felnőttek egyéni adataival azonos mértékűek voltak. A CL/F-érték függetlennek tűnt a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermek populációban.

Májkárosodás: Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a nem kötött  $C_{max}$  és AUC 2-3-szorosa volt a normál értéknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, a nem kötött AUC hétszörös eltéréssel a betegek között.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája nem különbözik lényegesen a vesekárosodott, ill. tartósan dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben.

## Metformin

### Felszívódás

A metformin egy dózis per os bevétele után 2,5 órával éri el a  $T_{max}$ -ot. Egészséges önkéntesekben egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása közel 50–60%. Egy orális adag után a székletben található fel nem szívódott rész 20-30% volt.

Az orális adagolás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos dózisok és adagolási rend esetén a steady state plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki és általában kevesebb, mint 1 µg/ml. Kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek ( $C_{max}$ ) nem haladták meg a 4 µg/ml-es értéket, még maximális dózisok esetén sem.

Az étel csökkenti és kismértékben megnyújtja a metformin felszívódását. Egy 850 mg-os adag bevitelét követően 40%-kal alacsonyabb plazma csúcskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését és a  $T_{max}$  35 perces megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin az eritrocitákban oszlik szét. A vérben a csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmában, és közel azonos időben alakul ki. A vörösvértestek valószínűleg egy másodlagos eloszlási teret képeznek. Az átlag  $V_d$  63-276 l között alakult.

### Metabolizmus

A metformin változatlan formában ürül a vizeletben. Emberben nem izoláltak metabolitokat.

### Elimináció

A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén eliminálódik. Egy orális adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Károsodott veseműködés esetén a renális clearance a kreatinin-clearance mértékével arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az AVANDAMET-ben található gyógyszerek kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok külön-külön roziglitazonnal, illetve metforminnal végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származnak.

### Roziglitazon

Az állatvizsgálatokban megfigyelt mellékhatások, amelyeknek klinikai jelentősége lehet, a következők voltak: a plazma volumen növekedése, a vörösvértestszám csökkenésével és a szív súlyának növekedésével. A máj súlyának növekedése, a plazma ALT emelkedése (csak kutyákban) és a zsírszövet gyarapodása szintén megfigyelhető volt. Hasonló hatások voltak megfigyelhetők más tiazolidin-dionokkal is.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során patkányoknak a közép-késői gesztáció idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint retardált foetalis fejlődést eredményezett. Ezenkívül a roziglitazon gátolta az ovarialis progeszteron és ösztradiol szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, így módon befolyásolta az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont).

Egy familiáris adenomatosus polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiailag aktív dózis 200-szorosában alkalmazott roziglitazon növelte a tumor multiplikálódását a colonban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Azonban a roziglitazon *in vitro* elősegítette a humán colon tumorsejtek differenciálódását és a mutagén változások visszafejlődését. Továbbá a roziglitazon az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt genotoxikus, és nem észlelték colon tumor kialakulását élethosszigan tartó roziglitazon kezelés során két rágcslófajban.

### *Metformin*

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Karboximetil-keményítő-nátrium  
Hipromellóz (E464)  
Mikrokristályos cellulóz (E460)  
Laktóz-monohidrát  
Povidon (E1201)  
Magnézium-sztearát.

#### Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Sárga vas-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszerkészítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/PVdC/alumínium). 14, 28, 56, 112 (2×56), 168 (3×56) és 180 tablettát tartalmazó csomagolások.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2003. október 20.  
Az utolsó megújítás dátuma: 2008. október 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg roziglitazon (roziglitazon-maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid (amely 780 mg metformin szabad bázisnak felel meg) filmtablettaként.

### Segédanyag

A tabletta laktózt tartalmaz (kb. 23 mg)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Rózsaszín filmbevonatú tabletta, egyik oldalon „gsk”, másikon „4/1000” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek:

- akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin-monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- hármas orális terápiában szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserősségekben áll rendelkezésre.

Az AVANDAMET szokásos kezdő dózisa általában napi 4 mg roziglitazon és napi 2000 mg metformin-hidroklorid.

A roziglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8 mg roziglitazon és 2000 mg metformin-hidroklorid.

Az AVANDAMET teljes napi adagját két részletben kell bevenni.

Az AVANDAMET-re való áttérés előtt megfontolandó a roziglitazon adag fokozatos beállítása (az optimális metformin dózishoz hozzáadva).

Amikor klinikailag lehetséges, szóba jöhet a közvetlen áttérés a metformin-monoterápiáról az AVANDAMET-terápiára.

Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.



Hármas orális terápia (roziglitazon, metformin és szulfanilurea-származék (lásd 4.4 pont)

- Metforminnal és szulfanilurea-származékkal kezelt betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET kezdő adagja napi 4 mg roziglitazon lehet, az addig alkalmazott dózist helyettesítő metformin adaggal. A betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a roziglitazon összetevő adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Hármas orális terápiában részesülő betegek: megfelelő esetben az AVANDAMET helyettesítheti az addig kapott roziglitazon és metformin adagokat.

Megfelelő esetben a kezelés egyszerűsítése érdekében az AVANDAMET helyettesítheti az együtt adott roziglitazont és metformint az addig folytatott kettős vagy hármas orális terápiában.

#### Időskor

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, és az idős betegeknél gyakori a csökkent veseműködés, az AVANDAMET-et szedő időskorúak esetében szükséges a veseműködés rendszeres ellenőrzése (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nem szedhetnek AVANDAMET-et veseelégtelenségben vagy kóros veseműködésben szenvedő betegek, például  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin-szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülőkorúak

Az AVANDAMET nem javallott 18 életév alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságossági és hatékonysági adatok hiánya miatt ebben a korcsoportban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az AVANDAMET ellenjavallt a következő esetekben:

- túlérzékenység roziglitazonra, metformin-hidrokloridra vagy bármely segédanyagra
- szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (New York Heart Association [NYHA] I-IV fokozat)
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például
  - szív- vagy légzési elégtelenség
  - közelmúltban lezajlott szívinfarktus
  - shock
- májkárosodás
- akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.4 pont)
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma
- veseelégtelenség vagy kóros veseműködés, pl.  $> 135 \mu\text{mol/l}$  szérum kreatinin-szint férfiaknál, illetve  $> 110 \mu\text{mol/l}$  nőknél és/vagy  $< 70 \text{ ml/perc}$  kreatinin-clearance (lásd 4.4 pont)
- akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - dehidratáció
  - súlyos fertőzés
  - shock
  - jódtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása (lásd 4.4 pont)
- szoptatás.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Tejsavas acidosis

A tejsavas acidosis egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely a metformin felhalmozódása következményeként fordulhat elő. A metforminnal kezelt betegeknél észlelt tejsavas acidosis esetek elsősorban szignifikáns veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegeknél fordultak elő. A tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb

rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplalás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely, hipoxiával társuló állapot.

#### Diagnózis:

A tejsavas acidosis jellemzője az acidosisos dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia, amelyet coma követ. A laborleletekben csökkent vér pH-értékek, 5 mmol/l-nél magasabb plazma laktát-értékek, növekedett anionhiány és laktát/piruvát arány található. Metabolikus acidosis gyanúja esetén a gyógyszer adását fel kell függeszteni és a beteget azonnal kórházba kell küldeni (lásd 4.9 pont).

#### Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni:

- legalább évente egyszer normális veseműködés esetén
- évente legalább 2-4-szer azoknál a betegeknél, akiknél a szérum kreatinin-szintek a normál értékek felső határán vannak és az idős betegeknél.

Az idős betegeknél a csökkent veseműködés gyakori és tünet nélküli. Különös óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol károsodhat a veseműködés, mint például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés indításakor, vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának az elején.

#### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A roziglitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyénenként kell értékeni a folyadékretenció lehetséges szerepét a súlygyarapodásban, mivel gyors és nagyfokú súlygyarapodást nagyon ritkán észleltek a folyadékretenció jeleként. Minden betegnél, különösen azoknál, akik egyidejűleg inzulint vagy szulfanilureát is kapnak, akiknél fennáll a szívelégtelenség veszélye és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretencióra utaló mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor.

Az AVANDAMET szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban történő alkalmazása esetén fokozódhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség kockázata (lásd 4.8 pont). Amikor az AVANDAMET szulfanilureával kombinációban történő alkalmazásának elindításáról döntenek, mérlegelni kell az alternatív terápiás lehetőségeket is. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, amikor az AVANDAMET-et kombinációban alkalmazzák, különösen ha inzulinnal, de akkor is, ha szulfanilureával.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is. Oedemát és szívelégtelenséget ugyancsak gyakrabban jelentettek idősebb betegeknél, valamint enyhe és közepesen súlyos vesévelégtelenségben szenvedőknél is. Óvatosság szükséges a 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, az inzulin és a roziglitazon mind folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema rizikóját.

#### Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a roziglitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadékretenciót jár, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már beállított roziglitazon-kezeléshez csak kivételes esetben, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin.

#### Myocardialis ischaemia

Negyvenkét rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzése arra utal, hogy a roziglitazon-kezelés a myocardialis ischaemiás események fokozott kockázatával járhat együtt. Azonban, a cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek (lásd 4.8 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre ischaemiás szívbetegségben és/vagy perifériás artériás betegségben szenvedő betegek vonatkozásában.

Ezért elővigyázatosságból, roziglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott, különösen azoknál nem, akiknek myocardiális ischaemiás tünetei vannak.

#### Akut coronaria szindróma (ACS)

A roziglitazonnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban ACS-n átesett betegeket nem vizsgáltak. Tekintettel a szívelégtelenség kialakulásának eshetőségére ezen betegeknél, roziglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállásakor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére (lásd 4.3 pont).

#### A májfunkció monitorozása

A forgalombahozatal után szerzett tapasztalatok szerint ritkán előfordult hepatocellularis dysfunctio (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazonnal olyan betegeken, akikben a májenzim értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim értékeket minden betegben meg kell mérni az AVANDAMET-kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. Az AVANDAMET-terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim-értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának  $> 2,5$ -szerese), vagy valamely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT-értékek az AVANDAMET-terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim-szinteket a lehető leghamarabb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT-érték továbbra is magasabb, mint a normál tartomány felső határának háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegeknél bármely májműködési zavarra utaló jel kialakulna, úgy mint megmagyarázhatatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét vizelet, a májenzimeket meg kell mérni. A laboratóriumi paraméterektől függő klinikai értékelés alapján lehet eldönteni, hogy folytatható-e az AVANDAMET-terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát le kell állítani.

#### Szembetegségek

A posztmarketing időszakban tiazolidin-dionok, köztük roziglitazon alkalmazásakor a látásélesség csökkenésével járó új diabeteses macula oedema kialakulásáról, vagy a meglévő rosszabbodásáról számoltak be. Számos érintett beteg egyidejű perifériás oedemát is jelzett. Nem egyértelmű hogy van-e közvetlen kapcsolat a roziglitazon és a macula oedema között, de ha a betegnek a látásélességével kapcsolatos panasa van, a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, és meg kell fontolnia, hogy szemészeti kivizsgálásra küldje a beteget.

#### Súlygyarapodás

A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, amely nagyobb mértékű volt, amikor inzulinnal kombinációban adták. Ezért a testsúlyt gondosan ellenőrizni kell, tekintettel arra, hogy ez a folyadékretenció következménye lehet, amihez szívelégtelenség társulhat.

#### Anaemia

A roziglitazon-kezeléshez dózisfüggő hemoglobinszint-csökkenés társul. Azoknál a betegeknél, akiknek a hemoglobinszintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata az AVANDAMET-kezelés alatt.

#### Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik az AVANDAMET-et szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg fokozott ellenőrzésére és az együtt adott gyógyszer adagjának a csökkentésére.

#### Műtét

Mivel az AVANDAMET metformin-hidrokloridot tartalmaz, ezért altatásban tervezett műtét előtt 48 órával a kezelést fel kell függeszteni, és általában csak újabb 48 óra eltelte után szabad újratekinteni.

#### Jódtartalmú kontrasztanyag adása

A radiológiai vizsgálatok során intravascularisan alkalmazott jódtartalmú kontrasztanyagok veseelégtelenséget okozhatnak. Ezért, a metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell

állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és normál értékeket találtak (lásd 4.5 pont).

#### Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a rozigitazont szedő nőbetegeknél (lásd 4.8 pont). A törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be. Nőknél ezt a gyakoribb előfordulást a kezelés első éve után észlelték, és az a hosszú távú kezelés egész időtartama alatt megmaradt. A csonttörések kockázatára gondolni kell a rozigitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során.

#### Egyéb óvintézkedések

Premenopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak rozigitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban észleltek hormonzavart (lásd 5.3 pont), a menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős nem kívánatos hatást nem lehetett megfigyelni. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegekben, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell a terhesség rizikóira (lásd 4.6 pont).

Az AVANDAMET csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén, a rozigitazon farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt (lásd 4.5 pont). Továbbá, a metformin farmakokinetikájára kifejtett hatás miatt az AVANDAMET csak óvatosan adható olyan kationos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek renális tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin) (lásd 4.5 pont). A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni az AVANDAMET adagjának módosítását az ajánlott adagolási tartományban, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását.

A betegek folytassák diétájukat és arra ügyeljenek, hogy a szénhidrát bevitelét a nap folyamán egyenletesen el kell osztani. Túlsúlyos betegek folytassák az energiaszegény diétájukat.

A diabetes monitorozásához szükséges laborvizsgálatokat rendszeresen kell elvégezni.

Az AVANDAMET tabletta laktózt is tartalmaz, ezért a ritka örökletes galaktóz intolerancia, a lapp laktáz-hiány vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar esetén nem alkalmazható.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

AVANDAMET interakciókra vonatkozó klinikai vizsgálatokat nem végeztek, viszont a klinikai vizsgálatokban, valamint a kiterjedt klinikai használat során a hatóanyagok egyidejű alkalmazása semmilyen váratlan kölcsönhatást nem okozott. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (rozigitazon és metformin) vonatkoznak.

Az AVANDAMET metformin hatóanyaga miatt fokozott a tejsavas acidosis kockázata akut alkohol intoxikáció alatt (főleg koplalás, rossz táplálkozás vagy májelégtelenség esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztás és alkoholtartalmú gyógyszerek alkalmazása kerülendő.

A kationos gyógyszerek, amelyek renális tubularis szekrécióval választódnak ki (pl. cimetidin), kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal, mivel közös renális tubularis transzport rendszerekért versenyeznek. Egy hét egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a cimetidin, naponta kétszer 400 mg-os adagban alkalmazva, a metformin szisztémás expozícióját (AUC) 50%-kal, a  $C_{max}$ -értéket pedig 81%-kal növelte. Ezért meg kell fontolni a glikémiás kontrollt gondos monitorozását, a dózis ajánlott adagolási tartományon belüli módosítását, és a diabetes kezelésének megváltoztatását, renális tubularis szekrécióval kiválasztódó kationos gyógyszerek együttdadása esetén (lásd 4.4 pont).

*In vitro* kísérletekben kimutatták, hogy a rozigitazont főként a CYP2C8 metabolizálja, a CYP2C9 metabolikus út kevésbé jelentős.

A roziglitazon együttadása gemfibrozillal (a CYP2C8 inhibitora) a roziglitazon plazmakoncentrációjának kétszeresére emelkedését eredményezte. Mivel fennáll a lehetsége a dózisfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttadása rifampicinnel (a CYP2C8 induktora) a roziglitazon plazmakoncentráció 66%-os csökkenését eredményezte. Nem zárható ki, hogy más induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű) is befolyásolhatják a roziglitazon expozíciót. Lehet, hogy a roziglitazon adagját emelni kell. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

Nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás a CYP2C9 szubsztrátjaival vagy inhibitoraival.

A roziglitazont együtt adva glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki.

Nem találtak klinikailag jelentős interakciót digoxinnal, a CYP2C9 szubsztrát warfarinnal, a CYP3A4 szubsztrát nifedipinnel, etinilösztadiollal vagy noretiszteronnal, amikor ezeket roziglitazonnal együtt adták.

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravascularis alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ennek eredménye a metformin akkumulációja és a tejsavas acidosis kockázata. A metformint le kell állítani egy ilyen vizsgálat előtt, vagy pedig a vizsgálat idejére, és csak 48 órával később szabad visszaállítani, és csak miután ellenőrizték a veseműködést és az normál értékeket mutat.

#### Óvatosságot igénylő kombinációk

A glükokortikoidok (szisztémásan és helyileg alkalmazva), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglikémiás aktivitással rendelkeznek. Erről a beteget tájékoztatni kell, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, főleg a kezelés kezdeti szakában. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

Az ACE-gátlók a vércukorszint csökkenését okozhatják. Amennyiben szükséges, az antihyperglikémiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

## **4.6 Terhesség és szoptatás**

Az AVANDAMET terhes nőknél vagy szoptatás alatt történő alkalmazásáról sem preklinikai, sem klinikai adat nem áll rendelkezésre.

Beszámoltak arról, hogy a roziglitazon emberben átjut a placentán, és kimutatható a foetalis szövetekben. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a roziglitazon tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Ebből kifolyólag az AVANDAMET terhesség alatt nem adható. Amennyiben a beteg gyermeket szeretne, netán a kezelés ideje alatt teherbe esne, az AVANDAMET-kezelést fel kell függeszteni, kivéve, ha az anyára nézve a várható előny ellensúlyozza a magzatot érintő kockázati tényezőket.

A roziglitazon és a metformin kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért az AVANDAMET szoptatás ideje alatt nem adható (lásd 4.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AVANDAMET nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatások az AVANDAMET mindegyik összetevőjével kapcsolatosak. A fix dózisú kombinációnál csak azok a mellékhatások szerepelnek, amelyeket az AVANDAMET egyik összetevőjével kapcsolatban sem észleltek, vagy nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint egyetlen összetevő esetén.

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva vannak megadva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriák nem vezethetők vissza egyéb tényezőkre, pl. a vizsgálatok eltérő időtartamára, és a korábbi betegségekre és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságaira. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján meghatározott gyakorisági kategóriák nem feltétlenül tükrözik a szokásos terápiás gyakorlatban előforduló mellékhatások gyakoriságát. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ , ide értve az egyedülálló eseteket is).

##### AVANDAMET

Kettős-vak vizsgálatok adatai igazolják, hogy az együtt adott roziglitazon és metformin biztonságossági profilja hasonló a két gyógyszer kombinált mellékhatás profiljához. Az AVANDAMET-tel kapcsolatos adatok is egybevágnak ezzel a kombinált mellékhatás profillal.

##### Klinikai vizsgálati adatok (inzulin hozzáadása beállított AVANDAMET-terápiához)

Egy vizsgálatban, amelyben AVANDAMET-re beállított betegeknek adtak inzulint ( $n=322$ ), nem észleltek új mellékhatásokat azokon túlmenően, amelyeket vagy az AVANDAMET vagy a roziglitazon tartalmú kombinációs kezelések kapcsán megállapítottak.

Mindazonáltal, mind a folyadékháztartással kapcsolatos mellékhatások, mind a hypoglykaemia kockázata fokozódik, amikor az AVANDAMET-et inzulinnal kombinációban alkalmazzák.

##### *Roziglitazon*

##### Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriákat nem magyarázzák egyéb tényezők, mint pl. a vizsgálatok eltérő időtartama, a korábbi betegségek és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságai.

Az 1. táblázat a több, mint 5000, roziglitazonnal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatok áttekintése során azonosított mellékhatásokat tartalmazza. A táblázatban a mellékhatások minden szervrendszerénél a roziglitazon monoterápia-kezelésre vonatkozó csökkenő gyakoriság szerint vannak megadva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

**1. táblázat. A roziglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| <b>Mellékhatás</b>                                                | <b>A mellékhatások gyakorisága kezelési protokollok szerint</b> |                                  |                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                   | <b>Roziglitazon monoterápia</b>                                 | <b>Roziglitazon metforminnal</b> | <b>Roziglitazon metforminnal és szulfanilureával</b> |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>    |                                                                 |                                  |                                                      |
| anaemia                                                           | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| granulocytopenia                                                  |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>          |                                                                 |                                  |                                                      |
| hypercholesterinaemia <sup>1</sup>                                | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| hypertriglyceridaemia                                             | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hyperlipaemia                                                     | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| súlygyarapodás                                                    | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| étvágyfokozódás                                                   | Gyakori                                                         |                                  |                                                      |
| hypoglykaemia                                                     |                                                                 | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                        |                                                                 |                                  |                                                      |
| szédülés*                                                         |                                                                 | Gyakori                          |                                                      |
| fejfájás*                                                         |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>            |                                                                 |                                  |                                                      |
| szívelégtelenség <sup>2</sup>                                     |                                                                 | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| cardialis ischaemia <sup>3*</sup>                                 | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                     |                                                                 |                                  |                                                      |
| székrekedés                                                       | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Gyakori                                              |
| <b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                                                                 |                                  |                                                      |
| csonttörések <sup>4</sup>                                         | Gyakori                                                         | Gyakori                          |                                                      |
| myalgia*                                                          |                                                                 |                                  | Gyakori                                              |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>   |                                                                 |                                  |                                                      |
| oedema                                                            | Gyakori                                                         | Gyakori                          | Nagyon gyakori                                       |

\*A klinikai vizsgálatok placebo-csoportjának adatai szerint ezen események háttér előfordulási gyakorisági kategóriája „gyakori”.

<sup>1</sup>A hypercholesterinaemiáról a roziglitazonnal kezelt betegek legfeljebb 5,3%-ánál számoltak be (monoterápia, kettős vagy hármas orális terápia esetén). Az emelkedett összkoleszterin-szinttel együtt emelkedett mind az LDL-koleszterin, mind a HDL-koleszterin, de az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány nem változott vagy javult a hosszú távú vizsgálatok során. Összességében véve, ezek a színiemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

<sup>2</sup>A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg, amikor a roziglitazont egy szulfanilureás kezeléshez adták hozzá (kettős vagy hármas terápia), és gyakoribb volt 8 mg roziglitazon, mint 4 mg roziglitazon (teljes napi adag) alkalmazása során. A szívelégtelenség előfordulása hármas orális terápia esetén 1,4% volt a legnagyobb kettős-vak vizsgálatban, összehasonlítva a metformin plusz szulfanilurea kettős terápia esetén észlelt 0,4%-kal. Az inzulinnal történő kombináció esetében (roziglitazon hozzáadása bevezetett inzulin-kezeléshez) a szívelégtelenség előfordulása 2,4% volt, összehasonlítva az önmagában adott inzulinnal észlelt 1,1%-kal.

Egy pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II fokozat) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a szívelégtelenség rosszabbodása vagy lehetséges rosszabbodása a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál fordult elő, a placebo mellett észlelt 3,5%-kal összehasonlítva.

<sup>3</sup>42 rövidtávú klinikai vizsgálat összesített adatainak retrospektív elemzésében a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események összes előfordulása gyakoribb volt a roziglitazon tartalmazó kezelések 2,00%), mint az aktív és placebo komparátorok kombinációja esetén (1,53%) [relatív házard (HR): 1,30 (95%-os konfidencia intervallum (CI): 1,004 - 1,69)]. A kockázat fokozódott, amikor a roziglitazon a már bevezetett inzulinkezeléshez adták hozzá, valamint ha a beteg nitrátot is kapott ismert ischaemiás szívbetegeire. Ezen retrospektív elemzés frissített változatában, mely további 10 olyan vizsgálatot tartalmaz, melyek megfeleltek a beválasztási kritériumoknak, de az eredeti elemzés idején még nem voltak elérhetők, a cardialis ischaemiához jellemzően társuló események összes előfordulása statisztikailag nem különbözött a roziglitazon-tartalmú terápiák esetében; 2,21% volt szemben az aktív és placebo komparátorok kombinációja esetén tapasztalt 2,08%-kal [HR 1,098 (95%-os CI 0,809 – 1,354)]. Egy prospektív, a cardiovascularis kimenetelt tanulmányozó vizsgálatban (átlagos követési idő 5,5 év) a cardiovascularis halálozást vagy hospitalizációt tartalmazó elsődleges végpont hasonlóan alakult a roziglitazon és az aktív komparátorok esetében [HR 0,99 (95%-os CI 0,85 – 1,16)]. Két másik hosszútávú, prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat (9620 beteg, az egyes vizsgálatok időtartama >3 év), amelyekben a roziglitazon néhány más, engedélyezett orális antidiabetikummal vagy placebóval hasonlították össze, nem erősítette meg, de nem is zárta ki a cardialis ischaemia potenciális kockázatát. A cardialis ischaemia kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességükben nem meggyőzőek.

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazon szedő nőbetegeknél. Egy monoterápiás vizsgálatban az előfordulás gyakorisága nőknél 9,3% ( 2,7 beteg 100 betegévenként) volt a roziglitazon, 5,1% ( 1,5 beteg 100 betegévenként) volt a metformin, és 3,5% (1,3 beteg 100 betegévenként) volt a glükózamid esetében. Egy másik hosszútávú vizsgálatban a csonttörések előfordulási gyakorisága magasabb volt a roziglitazon kombinációban szedők csoportjában, mint az aktív kontroll esetén [8,3% vs. 5,3%, kockázati arány: 1,57 (95%-os CI: 1,26 – 1,97)]. A törés kontrollhoz viszonyított kockázata nőknél magasabbnak mutatkozott [11,5% vs. 6,3%, kockázati arány: 1,82 (95%-os CI: 1,37 – 2,41)], mint a férfiaknál [5,3% vs. 4,3%, kockázati arány: 1,23 (95%-os CI: 0,85 – 1,77)]. További adatokra van szükség annak megállapításához, hogy férfiaknál is nő-e a törés kockázata hosszabb követési idő után. A beszámolók szerint a törések többsége a felső végtagokon és az alsó végtagok disztális részén következett be (lásd 4.4 pont).

Rozigitazonnal végzett ketős-vak klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb ALT-szint emelkedés azonos gyakorisággal fordult elő, mint a placebo-csoportban (0,2%), de ritkábban, mint az összehasonlító aktív készítményekkel (metformin/szulfamilurea-származék) kezelt csoportokban (0,5%). A májat és az epeutakat érintő összes nemkívánatos esemény előfordulása < 1,5% volt mindegyik terápiás csoportban és hasonló volt a placebóhoz.

#### Forgalomba hozatal utáni adatok

A klinikai vizsgálatok adatai alapján felismert mellékhatásokon kívül a 2. táblázatban feltüntetett mellékhatásokat azonosították a roziglitazon forgalomba hozatal utáni alkalmazása során.



**2. táblázat. A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során roziglitazonnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                                                                           | Gyakoriság   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>                                              |              |
| gyors és nagyfokú súlygyarapodás                                                                      | Nagyon ritka |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek (lásd A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei)</b> |              |
| anafilaxiás reakció                                                                                   | Nagyon ritka |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                                           |              |
| macula oedema                                                                                         | Ritka        |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                                                |              |
| pangásos szívelégtelenség/tüdő-oedema                                                                 | Ritka        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>                                                          |              |
| májműködési rendellenesség, melyet elsősorban az emelkedett májenzim értékek jeleznek <sup>5</sup>    | Ritka        |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei (lásd Immunrendszeri betegségek és tünetek)</b> |              |
| angio-oedema                                                                                          | Nagyon ritka |
| bőrreakciók (pl. urticaria, pruritus, bőrkirütés)                                                     | Nagyon ritka |

<sup>5</sup>Ritkán májenzim értékek emelkedését és hepatocellularis dysfunctiót jelentettek. Nagyon ritkán fatális kimenetelről is beszámoltak.

*Metformin*

Klinikai vizsgálati és forgalomba hozatal utáni adatok

A 3. táblázat a mellékhatásokat szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva tartalmazza. A gyakorisági kategóriáknál a metformin EU-ban rendelkezésre álló alkalmazási előírásában szereplő információkat vették alapul.

**3. táblázat. A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során metforminnal kapcsolatban azonosított mellékhatások gyakorisága**

| Mellékhatás                                               | Gyakoriság     |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>             |                |
| gastrointestinalis tünetek <sup>6</sup>                   | Nagyon gyakori |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>  |                |
| tejsavas acidosis                                         | Nagyon ritka   |
| B <sub>12</sub> -vitamin-hiány <sup>7</sup>               | Nagyon ritka   |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                |                |
| fém íz érzése                                             | Gyakori        |
| <b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>              |                |
| májműködési rendellenesség                                | Nagyon ritka   |
| hepatitis                                                 | Nagyon ritka   |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b> |                |
| urticaria                                                 | Nagyon ritka   |
| erythema                                                  | Nagyon ritka   |
| pruritus                                                  | Nagyon ritka   |

<sup>6</sup>Gastrointestinalis panaszok mint hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság, leggyakrabban a kezelés elején jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán rendeződnek.

<sup>7</sup>A hosszú távú metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának csökkenésével jár, aminek nagyon ritkán klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitamin-hiány (pl. megaloblastos anaemia) lehet a következménye.

#### 4.9 Túlادagolás

Az AVANDAMET túlادagolásáról nincsenek adatok.

A roziglitazon túlادagolásáról kevés humán adat áll rendelkezésre. Önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a rosiglitazon legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagokban adták, és jól tolerálható volt.

A metformin jelentős túlادagolása (vagy a tejsavas acidózis egyéb meglévő rizikó tényezői) tejsavas acidózishoz vezethet, amely egy vészhelyzetet jelent és kórházi kezelést igényel.

Túlادagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a hemodialízis, de a roziglitazon erősen kötődik a fehérjékhez, és hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Oralis antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD03.

Az AVANDAMET két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykémias szer kombinációja, a 2-es típusú cukorbetegség glikémiás kontrolljának javítására, ezek a roziglitazon-maleát, mely a tiazolidin-dionok, és metformin-hidroklorid, mely a biguanidok osztályába

tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinrezisztencia csökkentésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azért, hogy csökkentik a máj endogén glükóztermelését.

### *Roziglitazon*

A roziglitazon a PPAR $\gamma$  (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája, és az antidiabetikus szerek tiazolidin-dion osztályának a tagja. Csökkenti a vércukorszintet azért, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

A roziglitazon antihyperglykémias hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megővta a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejt működését, amit a szigetsejtek tömegének és inzulintartalmának növekedése igazolt, és megakadályozta a nyilvánvaló hyperglykaemia kialakulását. A roziglitazon nem stimulálta a pancreas inzulin szekrécióját és nem okozott hypoglykaemiát egerekben és patkányokban. A fő metabolit (para-hidroxiszulfát), melynek nagy az affinitása az oldható humán PPAR $\gamma$ -hoz, viszonylag nagy potenciát mutatott a glükóztolerancia vizsgálatban túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálatok megfigyelése szerint a roziglitazon vércukorcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükóz szint (FPG) közel maximális csökkenése kb. 8 heti kezelés után tapasztalható. A javuló glikémiás kontroll mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszintek csökkenésében megmutatkozott.

A roziglitazon-kezelést testsúlynövekedés kísérte. Műszeres vizsgálatok szerint a súlynövekedés oka főként a bőr alatti zsírgyarapodás volt, a visceralis és intrahepaticus zsír csökkenése mellett.

Összhangban a hatásmechanizmusával, a roziglitazon metforminnal kombinálva csökkentette az inzulinrezisztenciát, és javította a pancreas  $\beta$  sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. Eltérő, de egymást kiegészítő hatásmechanizmusuk következtében a roziglitazon és metformin kombinációja additív hatású volt a vércukorszint csökkentése szempontjából 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása metforminnal kettős orális terápiában, a glikémiás kontroll (FPG és HbA $_{1c}$ ) tartós javulását eredményezte. Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még kifejezettebb volt. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a javult glikémiás kontroll hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy aktív kontrollos klinikai vizsgálatot (roziglitazon napi 8 mg-ig vagy metformin napi 2000 mg-ig) végeztek 2-es típusú diabetesben szenvedő 197 gyermekben (10-17 évesek), 24 hetes időtartammal. A HbA $_{1c}$  statisztikailag szignifikáns javulását a kiindulási értékhez képest csak a metformin-csoportban érték el. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelés után a gyermekeknél nem merültek fel újabb biztonságossági problémák, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekhez viszonyítva. Gyermekbetegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hosszú távú hatékonysági és biztonságossági adatok.

Az ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) egy 4-6 éves (átlag 4 éves) kezelési idejű, multicentrikus, kettős-vak, kontrollos vizsgálat volt, amelyben a napi 4-8 mg-os roziglitazon dózist hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett ( $\leq 3$  éve), korábban gyógyszeres kezelésben még nem részesült, 2-es típusú diabeteses betegnél. A roziglitazon-kezelés jelentősen, 63%-kal csökkentette a monoterápia elégtelenné válásának kockázatát (éhomi vércukor  $>10,0$  mmol/l) a glibenklamidhoz képest (relatív házár: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házár: 0,68, CI: 0,55-0,85) a vizsgálat ideje (legfeljebb 72 hónapos kezelés) alatt. Ennek értelmében a kezelés hatástalanságának kumulatív incidenciája 10,3% a roziglitazonnal, 14,8% a metforminnal és 23,3% a glibenklamiddal kezelt betegekben. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43%-a került kivonásra a roziglitazon-, 47%-a a glibenklamid-, ill. 42%-a a metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség proressziójára vagy a microvascularis vagy macrovascularis kimenetelre

gyakorolt hatását még nem állapították meg (lásd 4.8 pont). Ebben a vizsgálatban a megfigyelt mellékhatások megegyeztek az egyes kezelések ismert mellékhatás profiljával, beleértve a roziglitazonnal kapcsolatban a folyamatos testsúlynövekedést. A roziglitazont kapó nőknél emellett a csonttörések gyakoriságának növekedését figyelték meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) vizsgálat egy nagy (4447 beteg), nyílt, prospektív, kontrollos vizsgálat volt (átlagos követési idő 5,5 év), melybe metforminnal vagy szulfonilureával nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabeteses betegeket randomizáltak a kezelés roziglitazonnal vagy metforminnal vagy szulfonilureával történő kiegészítésére. A cukorbetegség fennállásának átlagos időtartama ezeknél a betegeknél kb. 7 év volt. Az előre meghatározott elsődleges végpont a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció (beleértve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is) vagy a cardiovascularis halálozás volt. A randomizált kezelés végén alkalmazott átlagos dózisokat az alábbi táblázat tartalmazza:

| Randomizált kezelés†                  | Átlagos dózis (SD) a randomizált kezelés végén |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| Roziglitazon (vagy SU vagy metformin) | 6,7 (1,9) mg                                   |
| Szulfanilurea (metformin mellé)       |                                                |
| Glimepirid*                           | 3,6 (1,8) mg                                   |
| Metformin (szulfanilurea mellé)       | 1995,5 (682,6) mg                              |

\*Hasonló relatívhatékonyaságú dózisok (azaz kb. a maximális dózis fele) egyéb szulfanilureák (glibenklamid vagy glikazid) esetében is.

† Azok a betegek, akik a randomizáció szerinti kezelést kapták a megfelelő háttérkezeléssel kombinálva és értékelhető adataik voltak.

Nem találtak különbséget az előre meghatározott elsődleges végpont események számában a roziglitazon (321/2220) és az aktív kontroll (323/2227) között (HR: 0,99, CI: 0,85-1,16), az előre meghatározott, 1,20-os non-inferioritási kritérium teljesült (non-inferioritás  $p = 0,02$ ). A legfontosabb másodlagos végpontok HR- és CI-értékei: összhálózás (HR: 0,86, CI: 0,68-1,08), MACE (jelentős nemkívánatos cardialis esemény – Major Adverse Cardiac Events – cardiovascularis halálozás, akut myocardialis infarctus, stroke) (HR: 0,93, CI: 0,74-1,15), cardiovascularis halálozás (HR: 0,84, CI: 0,59-1,18), akut myocardialis infarctus (HR: 1,14, CI: 0,80-1,63) és stroke (HR: 0,72, CI: 0,49-1,06). Egy alvizsgálat 18. hónapjában a roziglitazonnal kiegészített kettős terápia nem volt kevésbé hatásos a HbA1c csökkentése tekintetében, mint a szulfanilurea-származék + metformin kombináció. Az 5 év után készült végső elemzésben a randomizált kettős kombinációs terápia során a kezelés előtti HbA1c-érték 0,14%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a metformin mellé roziglitazont kapó betegeknél, a metformin mellé szulfanilureát kapó betegeknél tapasztalt 0,17%-os emelkedéssel szemben (a terápiák közti különbség esetén a  $p < 0,0001$ ). A HbA1c 0,24%-os korrigált átlagos csökkenését figyelték meg a szulfanilurea mellé roziglitazont kapó betegeknél, a szulfanilurea mellé metformint kapó betegeknél tapasztalt 0,10%-os HbA1c csökkenéssel szemben (a terápiák közti különbség esetén a  $p = 0,0083$ ). Az aktív kontrollhoz képest a roziglitazon-tartalmú kezelések esetén jelentősen nőtt a szívelégtelenség (fatális és nem fatális kimenetelű) (HR: 2,10, CI: 1,35-3,27) és a csonttörés (kockázati arány: 1,57, CI: 1,26-1,97) gyakorisága (lásd 4.4 és 4.8 pont). Összesen 564 beteg esett ki a cardiovascularis követésből, ami a roziglitazont kapó betegek 12,3%-át és a kontroll betegek 13%-át teszi ki. Ez a cardiovascularis események követése során elvesztett betegek 7,2%-át és az összhálózások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

#### Metformin

A metformin antihyperglykémias hatással rendelkező biguanid, amely mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszinteket csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót, és ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metforminnak három hatás mechanizmusa lehet:

- a májban történő glükóztermelés csökkentése, a glükoneogenezis és glikogenolízis gátlása révén,
- az inzulinérzékenység enyhe fokú emelésével a perifériás glükózfelvétel és hasznosítás javítása az izmokban,

- a glükóz felszívódásának lassítása a belekben.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist, a glikogén-szintetázra gyakorolt hatása révén.

A metformin fokozza bizonyos membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport kapacitását.

Embereken, a glykaemiára kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvezően befolyásolja a lipid anyagcserét. Terápiás dózisok mellett, kontrollált közép- vagy hosszútávú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, LDLc- és triglicerid-szinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) kimutatta az intenzív vércukor kontroll hosszútávú előnyeit 2-es típusú diabetesben. Az önmagában alkalmazott diéta elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabetes okozta szövődmények abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév), szemben a csak diétázó csoporttal (43,3 esemény/1000 betegév),  $p=0,0023$ , és szemben a kombinált szulfanilurea, ill. inzulin monoterápiás csoportokkal (40,1 esemény/1000 betegév),  $p=0,0034$
- a diabetezzel kapcsolatos mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, csak diéta 12,7 esemény/1000 betegév,  $p=0,017$
- az össz mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, szemben a csak diétával, 20,6 esemény/1000 betegév ( $p=0,011$ ), illetve a kombinált szulfanilurea és inzulin monoterápiával, 18,9 esemény/1000 betegév ( $p=0,021$ )
- a szívinfarktus abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ( $p=0,01$ )

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### AVANDAMET

#### Felszívódás

Statisztikailag lényeges különbséget nem tapasztaltak az AVANDAMET-ből, illetve a roziglitazon-maleát és metformin-hidroklorid tablettákból származó roziglitazon és metformin felszívódási mutatói között.

Egészséges önkénteseknek adva az AVANDAMET-et, az étel nem befolyásolta sem a metformin, sem a roziglitazon AUC-értékét. Táplálkozást követően a  $C_{max}$  alacsonyabb volt (22% roziglitazon és 15% metformin), a  $T_{max}$  kissé megnyúlt (a roziglitazoné megközelítőleg 1,5 órával, a metforminé pedig 0,5 órával). Ez a táplálékhatás nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak.

A következő megállapítások az AVANDAMET egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

#### Roziglitazon

##### Felszívódás

A roziglitazon abszolút biohasznosulása mind 4 mg-os, mind 8 mg-os per os adag után közel 99%. A roziglitazon bevitelét követően kb. 1 óra múlva észlelhető a plazma csúskoncentráció. A terápiás dózistartományban a plazmakoncentráció megközelítően arányos az alkalmazott dózissal.

A roziglitazon étellel történő bevétele nem befolyásolta az általános expozíciót (AUC), noha a  $C_{max}$  kissé (megközelítőleg 20-28%-kal) csökkent, a  $T_{max}$  kissé (megközelítőleg 1,75 órával) megnyúlt, az éhgyomorral történő bevitelkor észleltekkhez képest. Ezek a kisebb változások klinikailag nem jelentősek, ezért nem szükséges a roziglitazon bevitelét az étkezéshez viszonyított meghatározott időponthoz kötni. A gyomor pH emelkedése nem befolyásolja a roziglitazon felszívódását.

### Eloszlás

A roziglitazon eloszlási térfogata kb. 14 liter egészséges önkénetesekben. A roziglitazon plazmafehérje kötődése nagy (kb. 99,8%), s ezt nem befolyásolja a koncentráció vagy az életkor. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) igen nagy mértékben kötődik a plazmaproteinekhez (> 99,99%).

### Metabolizmus

A roziglitazon nagy mértékben metabolizálódik, az anyavegyület változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- és glükuronid-konjugáció követ. A fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) szerepét a roziglitazon teljes antihyperglükémiás hatásában, emberben még nem tisztázták teljesen, és nem kizárható, hogy a metabolit hozzájárulhat a hatáshoz. Ez azonban nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát a célzott vagy speciális betegpopulációkban, mivel a májkárosodás ellenjavallatot képez, továbbá a III. fázisú vizsgálatokba nagyszámú időskorú, valamint enyhe-mérsékelt vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

*In vitro* vizsgálatok bizonyítják, hogy a roziglitazont túlnyomórészt a CYP2C8 metabolizálja, és csak kismértékben a CYP2C9.

Tekintettel arra, hogy *in vitro* a roziglitazonnak nincs jelentős gátló hatása a CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimekre, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel a P450 enzimmel metabolizálódó gyógyszerekkel. A roziglitazon *in vitro* mérsékelt gátolta a CYP2C8-at ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (lásd 4.5 pont) Egy *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat warfarinnal azt mutatta, hogy a roziglitazon *in vivo* nem lép kölcsönhatásba a CYP2C9 szubsztrátjaival.

### Elimináció

A roziglitazon teljes plazma clearance kb. 3 liter/óra, és a roziglitazon eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazon váratlan felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A roziglitazon 2/3 részben a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adagnak kb. 25%-a ürül. A vizelet és a széklet változatlan formában ürülő hatóanyagot nem tartalmaz. A terminális felezési idő radioaktivitásra kb. 130 óra, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok felhalmozódása a plazmában elvárható ismételt adagolásnál, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, amelynél nyolcszoros kumulációval számolnak.

### Különleges betegcsoportok

Nemek: A nemek szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés nem mutatott jelentős különbséget a roziglitazon farmakokinetikájában a férfiak és a nők között.

Időskor: Az életkor szerinti csoportosításban a farmakokinetikai értékelés szerint az életkor nincs szignifikáns hatással a roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy populációs farmakokinetikai értékelés szerint, amelybe 96 gyermekbeteget vontak be (10-18 évesek, testtömegük 35-178 kg), úgy tűnik, az átlagos CL/F-érték hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F-értékek a felnőttek egyéni adataival azonos mértékűek voltak. A CL/F-érték függetlennek tűnt a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermek populációban.

Májkárosodás: Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a nem kötött  $C_{max}$  és AUC 2-3-szorosa volt a normál értéknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, a nem kötött AUC hétszörös eltéréssel a betegek között.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája nem különbözik lényegesen a vesekárosodott, ill. tartósan dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben.

## Metformin

### Felszívódás

A metformin egy dózis per os bevétele után 2,5 órával éri el a  $T_{max}$ -ot. Egészséges önkéntesekben egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása közel 50–60%. Egy orális adag után a székletben található fel nem szívódott rész 20-30% volt.

Az orális adagolás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos dózisok és adagolási rend esetén a steady state plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki és általában kevesebb, mint 1 µg/ml. Kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek ( $C_{max}$ ) nem haladták meg a 4 µg/ml-es értéket, még maximális dózisok esetén sem.

Az étel csökkenti és kismértékben megnyújtja a metformin felszívódását. Egy 850 mg-os adag bevitelét követően 40%-kal alacsonyabb plazma csúcskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését és a  $T_{max}$  35 perces megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin az eritrocitákban oszlik szét. A vérben a csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmában, és közel azonos időben alakul ki. A vörösvértestek valószínűleg egy másodlagos eloszlási teret képeznek. Az átlag  $V_d$  63-276 l között alakult.

### Metabolizmus

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem izoláltak metabolitokat.

### Elimináció

A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén eliminálódik. Egy orális adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Károsodott veseműködés esetén a renális clearance a kreatinin-clearance mértékével arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az AVANDAMET-ben található gyógyszerek kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok külön-külön roziglitazonnal, illetve metforminnal végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származnak.

### Roziglitazon

Az állatvizsgálatokban megfigyelt mellékhatások, amelyeknek klinikai jelentősége lehet, a következők voltak: a plazma volumen növekedése, a vörösvértest szám csökkenésével és a szív súlyának növekedésével. A máj súlyának növekedése, a plazma ALT emelkedése (csak kutyákban) és a zsírszövet gyarapodása szintén megfigyelhető volt. Hasonló hatások voltak megfigyelhetők más tiazolidin-dionokkal is.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során patkányoknak a közép-késői gesztáció idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint retardált foetalis fejlődést eredményezett. Ezenkívül a roziglitazon gátolta az ovarialis progeszteron és ösztadiol szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, így módon befolyásolta az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont).

Egy familiáris adenomatosus polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiailag aktív dózis 200-szorosában alkalmazott roziglitazon növelte a tumor multiplikálódását a colonban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Azonban a roziglitazon *in vitro* elősegítette a humán colon tumorsejtek differenciálódását és a mutagén változások visszafejlődését. Továbbá a roziglitazon az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt genotoxikus, és nem észlelték colon tumor kialakulását élethosszigan tartó roziglitazon kezelés során két rágcslófajban.

### *Metformin*

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Karboximetil-keményítő-nátrium  
Hipromellóz (E464)  
Mikrokristályos cellulóz (E460)  
Laktóz-monohidrát  
Povidon (E1201)  
Magnézium-sztearát.

#### Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Vörös vas-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszerkészítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/PVdC/alumínium). 14, 28, 56, 112 (2×56), 168 (3×56) és 180 tablettát tartalmazó csomagolások.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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



**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/010-012

EU/1/03/258/014

EU/1/03/258/018

EU/1/03/258/022

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2003. október 20.

Az utolsó megújítás dátuma: 2008. október 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATAL ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT FELTÉTELEK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítania kell a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában bemutatott, 7.2 verzióinak megfelelő farmakovigilancia-rendszer meglétét és működését.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2 moduljában bemutatott kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) 4. verziójának, valamint az RMP CHMP által jóváhagyott minden soron következő aktualizálásának megfelelően elvégzi a farmakovigilancia tervben részletesen leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket.

A CHMP humán alkalmazásra szánt gyógyszerek kockázatkezelési rendszeréről kiadott tájékoztatója alapján a frissített kockázatkezelési tervet a soron következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) egyidejűleg kell benyújtani.

További frissített kockázatkezelési tervet kell készíteni:

- ha olyan információk állnak rendelkezésre, melyek kihatással lehetnek az aktuális biztonságossági specifikációra, a farmakovigilancia tervre vagy a kockázatsökkentő tevékenységekre.
- egy-egy (a farmakovigilancia vagy a kockázatsökkentés szempontjából) fontos állomás elérését követő 60 napon belül.
- Az EMEA kérésére.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély megújítását követően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának évenként kell benyújtania az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést mindaddig, amíg a CHMP máshogy nem dönt.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX-SZAL)  
(KIVÉVE A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOKAT)**

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg roziglitazon (maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tabletta  
56 tabletta  
112 tabletta  
360 tabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 1 mg/500 mg



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL)**

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (3x112 TABLETTA)**

## **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

## **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 mg roziglitazon (maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

## **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

## **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Többszörös csomagolás, mely három, egyenként 112 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

## **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/015

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 1 mg/500 mg

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BELSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)**

### **CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (112 TABLETTA)**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 mg roziglitazon (maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 tabletta

Egy többszörös csomagolás része, mely három, egyenként 112 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/015

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 1 mg/500 mg

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletta  
roziglitazon/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

SmithKline Beecham Ltd

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX-SZAL)**  
**(KIVÉVE A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOKAT)**

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg roziglitazon (maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tabletta  
56 tabletta  
112 tabletta  
360 tabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 2 mg/500 mg

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL)**  
**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (3x112 TABLETTA)**

### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2 mg roziglitazon (maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Többszörös csomagolás, mely három, egyenként 112 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/016

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 2 mg/500 mg

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BELSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)**

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (3x112 TABLETTA)**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2 mg roziglitazon (maleát formájában) és 500 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 tabletta

Egy többszörös csomagolás része, mely három, egyenként 112 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/016

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 2 mg/500 mg

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletta  
roziglitazon/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

SmithKline Beecham Ltd

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX-SZAL)**  
**(KIVÉVE A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOKAT)**

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg roziglitazon (maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta  
28 tabletta  
56 tabletta  
180 tabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 2 mg/1000 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL)

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (2x56 TABLETTA, ÁTLÁTSZÓ MŰANYAG BORÍTÁSBAN)**

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (3x56 TABLETTA, DOBOZBA CSOMAGOLVA)**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg roziglitazon (maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettaenként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többszörös csomagolás, mely két, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.  
Többszörös csomagolás, mely három, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/013, 56 tabletta, egy 112 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.  
EU/1/03/258/017, 56 tabletta, egy 168 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 2 mg/1000 mg



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BELSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)

### CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (56 TABLETTA)

#### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg roziglitazon (maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 tablettá

Egy többszörös csomagolás része, mely két, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

56 tablettá

Egy többszörös csomagolás része, mely három, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/013, 56 tabletta, egy 112 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.  
EU/1/03/258/017, 56 tabletta, egy 168 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 2 mg/1000 mg

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletta  
roziglitazon/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

SmithKline Beecham Ltd

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX-SZAL)  
(KIVÉVE A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOKAT)**

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg roziglitazon (maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta  
28 tabletta  
56 tabletta  
180 tabletta

### 5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 4 mg/1000 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL)

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (2x56 TABLETTA, ÁTLÁTSZÓ MŰANYAG BORÍTÁSBAN)**

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (3x56 TABLETTA, DOBOZBA CSOMAGOLVA)**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg roziglitazon (maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tabletta/ként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többszörös csomagolás, mely két, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.  
Többszörös csomagolás, mely három, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

## 5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra  
Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/014, 56 tabletta, egy 112 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.  
EU/1/03/258/018, 56 tabletta, egy 168 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 4 mg/1000 mg

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BELSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)**

**CSAK TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOK (56 TABLETTA)**

### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmtabletta  
roziglitazon/metformin HCl

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

4 mg roziglitazon (maleát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 tablettá

Egy többszörös csomagolás része, mely két, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

56 tablettá

Egy többszörös csomagolás része, mely három, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

### **5. ALKALMAZÁS MÓDJA**

Szájon át történő alkalmazásra

Alkalmazása kizárólag az orvos utasítása szerint

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/03/258/014, 56 tabletta, egy 112 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.  
EU/1/03/258/018, 56 tabletta, egy 168 tablettát tartalmazó többszörös csomagolás része.

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

avandamet 4 mg/1000 mg

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletta  
roziglitazon/metformin HCl

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

SmithKline Beecham Ltd

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmdoboz  
AVANDAMET 2 mg/500 mg filmdoboz  
AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmdoboz  
AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmdoboz  
roziglitazon/metformin HCl

Mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Avandamet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Avandamet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Avandamet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Avandamet-et tárolni?
6. További információk

### 1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AVANDAMET ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Avandamet tabletta két különböző gyógyszer, a *roziglitazon* és a *metformin* kombinációja. Ezt a két gyógyszert a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák.

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők szervezete vagy nem termel elég inzulint (a vércukorszint szabályozásáért felelős hormon), vagy nem reagálnak megfelelően a szervezetükben termelt inzulinra. A roziglitazon és a metformin együttes hatására az Ön szervezete jobban hasznosítja a termelődött inzulint, és ez segíti normális értékre csökkenteni az Ön vércukorszintjét. Az Avandamet szedhető önmagában vagy egy szulfonilurea-származékkal együtt, amely szintén cukorbetegség elleni gyógyszer.

### 2. TUDNIVALÓK AZ AVANDAMET SZEDÉSE ELŐTT

Cukorbetegsége kezelésének elősegítése érdekében ugyanolyan fontos, hogy kövessen minden, a diétára és az életvitelre vonatkozó orvosi utasítást, mint az Avandamet szedése.

**Né szedje az Avandamet-et,**

- ha **allergiás (túlérzékeny)** a roziglitazonra vagy a metforminra vagy az Avandamet egyéb összetevőjére (a 6. pontban vannak felsorolva),
- ha **nemrégiben szívroham** vagy **súlyos anginája** (szorító mellkasi fájdalom) **volt**, ami miatt kórházban kezelik,
- ha **szívelégtelenségben szenved** vagy korábban abban szenvedett,
- ha **súlyos nehézlégzése van**,
- ha **májbetegsége van**,
- ha **Ön sok alkoholt fogyaszt** – ha Ön rendszeresen sokat iszik, vagy esetenként nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt (mulatozik),

- **ha volt már Önnek diabéteszes ketoacidózisa** (cukorbetegség egyik szövődménye, amely gyors súlyvesztést, hányingert vagy hányást okoz),
- **ha vesebetegsége van,**
- **ha szervezete túl sok vizet veszített vagy súlyos fertőzése van** (lásd alább „Az Avandamet szedése során az orvosának tudnia kell”, a 2. pont alatt),
- **ha olyan röntgenvizsgálata lesz, amely során injekció formájában kontrasztanyagot kap** (lásd alább „Az Avandamet szedése során az orvosának tudnia kell”, a 2. pont alatt),
- **ha szoptat** (lásd alább „Terhesség és szoptatás”, a 2. pont alatt).

➔ **Beszélje meg kezelőorvosával,** ha úgy gondolja, a felsoroltak közül bármelyik vonatkozik Önre. **Ne szedje az Avandamet-et.**

**Az Avandamet fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

**Az Avandamet nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb egyéneknek,** mivel biztonságossága és hatásossága nem ismert.

**Ha Önnél anginát** (mellkasi fájdalmat) vagy perifériás verőérbetegséget (csökkent véráramlás a lábakban) **diagnosztizáltak:**

➔ **Beszélje meg kezelőorvosával,** mivel lehet, hogy az Avandamet az Ön számára nem megfelelő.

#### **Állapotok, amelyekre figyelni kell**

Az Avandamet és a cukorbetegségben alkalmazott egyéb gyógyszerek bizonyos, már fennálló állapotokat ronthatnak, vagy súlyos mellékhatásokat okozhatnak. A problémák kockázatának csökkentése érdekében Önnek figyelnie kell bizonyos tünetekre, mialatt az Avandamet-et szedi. Lásd „Állapotok, amelyekre figyelnie kell” a **4. pont** alatt.

#### **Az ovuláció újrakezdődhet**

Egy, a petefészkeket érintő betegség (pl. *policisztás ovárium szindróma*) miatt terméketlen nőknél az ovuláció (tűszőérés) újból megindulhat, ha elkezdik szedni az Avandamet-et. Amennyiben ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nem kívánt terhesség elkerülése érdekében (lásd alább „Terhesség és szoptatás”, a 2. pont alatt).

#### **Veseműködését ellenőrizni fogják**

Veséit legalább évente egyszer ellenőrizni kell – ennél gyakrabban, ha Ön elmúlt 65 éves vagy ha veseműködése a kóros határán van.

#### **Mialatt az Avandamet-et szedi, orvosának tudnia kell:**

- **ha szervezete kiszárad** – például súlyos hányás, hasmenés vagy láz után. Mindezek komoly vízvesztéshez vezethetnek (*dehidráció*). Beszélje ezt meg orvosával, mivel lehet, hogy egy rövid időre abba kell hagynia az Avandamet szedését.
- **ha általános érzéstelenítésben végzett műtétje lesz.** Orvosa javasolni fogja, hogy a műtét előtt és után legalább 48 óráig szüneteltesse az Avandamet szedését.
- **ha olyan röntgenvizsgálata lesz, amely során injekció formájában kontrasztanyagot kap.** Orvosa javasolni fogja, hogy a röntgenvizsgálat előtt, majd azután legalább 48 óráig hagyja abba az Avandamet szedését. Az orvos a veseműködését is ellenőrizni fogja, mielőtt a kezelést újraindítja.

#### **A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, vagy ha újabbak szedését kezdi el. Ide tartoznak a gyógynövény készítmények vagy a vény nélkül kapható gyógyszerek is.

Bizonyos gyógyszerek nagy valószínűséggel befolyásolhatják az Ön vércukorszintjét:

- szteroidok (**gyulladás** kezelésére alkalmazzák) mint a prednizolon vagy dexametazon
- béta-2-agonisták (**asztma** kezelésére alkalmazzák) mint a szalbutamol vagy szalmeterol
- vízhajtók (**a szervezetben felhalmozódott víz kiürítésére** alkalmazzák) mint a furoszemid vagy indapamid
- ACE-gátlók (**magas vérnyomás** kezelésére alkalmazzák), mint az enalapril vagy kaptopril
- gemfibrozil (a **koleszterinszint csökkentésére** alkalmazzák)
- rifampicin (**tuberkulózis** és egyéb fertőzések kezelésére alkalmazzák)
- cimetidin (a **gyomorsav csökkentésére** alkalmazzák).

➔ **Mondja el egy orvosnak vagy gyógyszerésznek, ha ezek közül bármelyiket szedi.**

Vércukorszintjét ellenőrizni fogják, és az Avandamet adagjának megváltoztatására is szükség lehet.

### **Terhesség és szoptatás**

- **Avandamet szedése terhesség alatt nem ajánlott.** Ha terhes vagy terhes lehet, mondja el orvosának, mielőtt szedné az Avandamet-et.
- **Ne szoptasson** az Avandamet szedése alatt. Az összetevők bejuthatnak az anyatejbe és ilyen módon ártalmasak lehetnek a gyermek számára.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **Az Avandamet tejcukrot tartalmaz**

Az Avandamet tabletták kis mennyiségű tejcukrot (laktóz) tartalmaz. Azok a betegek, akik érzékenyek a tejcukorra, vagy a ritka, veleszületett galaktóz-érzékenységekben, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvednek, **nem szedhetik ezt a gyógyszert.**

## **3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ AVANDAMET-ET?**

Az Avandamet tablettát mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Ne vegyen be többet az előírt adagnál. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell bevenni**

**A szokásos kezdő adag** egy kombinált tabletták (2 mg roziglitazon és 1000 mg metformin), naponta kétszer, reggel és este bevéve. (Beveheti ezt az adagot naponta kétszer két 1 mg/500 mg-os tabletták formájában is.)

Mintegy 8 hét elteltével szükségessé válhat, hogy orvosa megemelje az adagot. A legnagyobb adag 4 mg roziglitazon és 1000 mg metformin, naponta kétszer bevéve. (Beveheti ezt az adagot naponta kétszer két 2 mg/500 mg-os tabletták formájában is.)

### **Hogyan kell szedni**

**A tablettákat kevés vízzel nyelje le.**

**Az Avandamet-et legcélszerűbb étkezés közben vagy közvetlenül utána bevenni.** Ez segít az esetleges gyomorpanaszok csökkentésében (ideértve az emésztési zavarokat, a hányingert, a hányást és a hasmenést).

A tablettákat minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben vegye be, és kövesse orvosa minden, diétával kapcsolatos utasítását.

### **Ha az előírtól több Avandamet-et vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Ha elfelejtette bevenni az Avandamet-et**

Ne vegyen be újabb tablettákat a kihagyott adag pótlására. Csak vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

### **Ne hagyja abba az Avandamet szedését**

Az Avandamet szedését mindaddig folytassa, amíg ezt orvosa tanácsolja. Ha abbahagyja az Avandamet szedését, akkor vércukorszintjének szabályozása elmarad, és emiatt rosszul érezheti magát. Beszéljen orvosával, ha a gyógyszer szedését abba akarja hagyni.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így az Avandamet is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Állapotok, amelyekre figyelnie kell**

**Allergiás reakciók:** Ezek nagyon ritkán fordulnak elő Avandamet-et szedőknél. A tünetek közé tartoznak:

- kidudorodó és viszkető bőrkiütések (*csalánkiütés*)
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájon (*angio-ödéma*), ami légzési nehézséget okozhat
- ájulás.

➔ **Azonnal forduljon orvosához, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli. Hagyja abba az Avandamet szedését.**

**Tejsavas acidózis:** A metformin nagyon ritka mellékhatása a tejsav felhalmozódása a vérben (*tejsavas acidózis*). Ez leggyakrabban azokat érinti, akik súlyos vesekárosodásban szenvednek. A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak:

- gyors légzés
- fázás
- gyomorfájdalom, hányinger, hányás.

➔ **Azonnal forduljon orvosához, ha ezeket a tüneteket észleli. Hagyja abba az Avandamet szedését.**

**Folyadékvisszatartás és szívelégtelenség:** Az Avandamet hatására szervezetében felhalmozódhat a víz (*folyadékvisszatartás*), ami vízenyő kialakulásához és testsúlynövekedéshez vezet. A folyadék felhalmozódása a szervezetben a már fennálló szívműködési zavarok súlyosbodásához vagy szívelégtelenséghez vezethet. Ennek valószínűsége fokozódik, ha cukorbetegsége egyéb gyógyszert is alkalmaz (pl. inzulint), ha veseproblémája van, vagy ha már elmúlt 65 éves. **Rendszeresen ellenőrizze testsúlyát, és ha az gyorsan emelkedik, közölje orvosával.** A szívelégtelenség tünetei közé tartoznak:

- légszomj, éjszakai felébredés a légszomj miatt
- a könnyű fizikai tevékenységet, pl. sétát követő gyors elfáradás
- gyors súlygyarapodás
- boka- vagy lábdagadás.

➔ **Mielőbb mondja el orvosának, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli – akár először jelentkeznek, akár rosszabbodnak.**

**Alacsony vércukorszint (hipoglikémia):** Ha az Avandamet-et a cukorbetegség kezelésére használt más gyógyszerrel együtt szedi, megnő a valószínűsége, hogy vércukorszintje a normális érték alá esik. Az alacsony vércukorszint korai tünetei közé tartoznak:

- remegés, verejtékezés, gyengeség
- idegesség, szívdobogásérzés
- éhségérzet.

Ezek súlyossága fokozódhat, zavartsághoz és eszméletvesztéshez vezetve.

- ➔ **Mielőbb mondja el orvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli. Lehet, hogy gyógyszerei adagját csökkenteni kell.

**Májproblémák:** Mielőtt elkezdni szedni az Avandamet-et, vérérvizsgálatot fognak végezni májműködésének ellenőrzésére. Az ellenőrzést időközönként megismételhetik. A májproblémák jelei lehetnek:

- hányinger és hányás
- gyomor- (*hasi*) fájdalom
- étvágycsökkenés
- sötét vizelet.

- ➔ **Mielőbb mondja el orvosának**, ha ezeket a tüneteket észleli.

**Szemproblémák:** Cukorbetegknél problémát jelenthet a retina (ideghártya) megduzzadása a szemfenéken (*makula [sárgafolt] ödéma*), ami látászavart okozhat. A makula ödéma új vagy súlyosbodó eseteit figyelték meg ritkán olyan egyéneknél, akik Avandamet-et és hasonló gyógyszereket szednek.

- ➔ **Beszélje meg orvosával**, ha bármilyen gondja van látásával.

**Csonttörés:** Cukorbetegségben szenvedő embereknél előfordulhatnak csonttörések. Ezek esélye nagyobb lehet azoknál a betegeknél, különösen azoknál a nőknél, akik több mint egy éve szedik a roziglitazont. A törések leggyakrabban a lábon, a kézen és a karon fordulnak elő.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 ember közül több mint 1 esetében** jelentkezhetnek:

- gyomorfájdalom, émelygés, hányás, hasmenés vagy étvágycsökkenés.

#### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 ember közül legfeljebb 1 esetében** jelentkezhetnek:

- mellkasi fájdalom (*angina*)
- csonttörés
- a vörösvértestek számának csökkenése (*vérzegénység*)
- a vér koleszterinszintjének enyhe emelkedése, a vérzsírok szintjének emelkedése
- súlygyarapodás, étvágyfokozódás
- szédülés
- székrekedés
- a normálisnál alacsonyabb vércukorszint (*hipoglikémia*)
- vizenyő (*ödéma*) a folyadékviisszatartás következtében
- fém íz érzése a szájban.

#### **Ritka mellékhatások**

Ezek **1000 ember közül legfeljebb 1 esetében** jelentkezhetnek:

- tüdővizenyő (*tüdőödéma*), amely nehézlégzéshez vezethet
- szívelégtelenség
- a retina (ideghártya) megduzzadása a szemfenéken (*makula ödéma*)
- a máj nem működik megfelelően (*a májenzimszintek emelkedése*).

#### **Nagyon ritka mellékhatások**

Ezek **10 000 ember közül legfeljebb 1 esetében** jelentkezhetnek:

- allergiás reakciók
- májgyulladás (*hepatitisz*)
- a B<sub>12</sub>-vitamin mennyiségének csökkenése a vérben
- gyors és nagymértékű súlygyarapodás, a folyadékviisszatartás következtében
- tejsav felhalmozódása a vérben.



### **Ha mellékhatások jelentkeznek**

- ➔ **Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének**, ha bármelyik említett mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

## **5. HOGYAN KELL AZ AVANDAMET-ET TÁROLNI?**

A gyógyszer gyermekétől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Avandamet-et.

Ez a gyógyszerkészítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

A felesleges tablettákat ne dobja a szennyvízbe vagy a háztartási szemétkébe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szükségtelenné vált tablettákat miként semmisítse meg. Ez elősegíti a környezet védelmét.

## **6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK**

### **Mit tartalmaz az Avandamet**

A hatóanyagok a roziglitazon és a metformin. Az Avandamet tabletták különféle hatáserősségben kerülnek forgalomba. A tabletták tartalma: 1 mg roziglitazon és 500 mg metformin vagy 2 mg roziglitazon és 500 mg metformin vagy 2 mg roziglitazon és 1000 mg metformin vagy 4 mg roziglitazon és 1000 mg metformin.

Egyéb összetevők: karboximetil-keményítő-nátrium, hipromellóz (E464), mikrokristályos cellulóz (E460), laktóz-monohidrát, povidon (E1201), magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol, sárga vagy vörös vas-oxid (E172).

### **Milyen az Avandamet készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az **Avandamet 1 mg/500 mg** tabletták sárga, egyik oldalon „gsk”, a másikon „1/500” jelzéssel.

Az **Avandamet 2 mg/500 mg** tabletták halvány rózsaszínű, egyik oldalon „gsk”, másikon „2/500” jelzéssel. Ezekben a hatáserősségekben a készítmény 28, 56, 112, 3×112 vagy 360 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban kapható.

Az **Avandamet 2 mg/1000 mg** tabletták sárga, egyik oldalon „gsk”, a másikon „2/1000” jelzéssel.

Az **Avandamet 4 mg/1000 mg** tabletták rózsaszínű, egyik oldalon „gsk”, másikon „4/1000” jelzéssel. Ezekben a hatáserősségekben a készítmény 14, 28, 56, 2×56, 3×56 vagy 180 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Nagy-Britannia.

**Gyártó:** Glaxo Wellcome S.A., Avenida Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spanyolország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.