

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AVANDIA 2 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg roziglitazon tablettánként, roziglitazon-maleát formájában.

Segédanyag

Laktózt tartalmaz (kb. 108 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Rózsaszín filmbevonatú tabletta, egyik oldalon mélynyomású „GSK”, másik oldalon „2” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A roziglitazon a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javasolt:

monoterápiában

- olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akik diétával és testmozgással nem tarthatók egyensúlyban, és akiknek metformin nem adható az ellenjavallatok vagy intolerancia miatt

kettős orális terápiában, kombinációban

- metforminnal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a monoterápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt
- szulfanilurea-származékkal csak olyan betegeknek, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknek a metformin adása ellenjavallt, és a monoterápiában adott szulfanilurea-származék nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt

hármás orális terápiában, kombinációban

- metforminnal és egy szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a kettős orális terápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A roziglitazon kezdő dózisa általában 4 mg/nap. Ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges, ez az adag nyolc hét után 8 mg/nap-ra emelhető. A roziglitazont szulfanilureával kombinációban kapó betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a roziglitazon adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A roziglitazont lehet naponta egyszer vagy kétszer adagolni.

A roziglitazont étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet bevenni.

Időskorúak (lásd 4.4 pont, Folyadékretenció és szívelégtelenség)

Időskorúak esetében nem szükséges az adagolás módosítása.

Vesekárosodás (lásd 4.4 pont, Folyadékretenció és szívelégtelenség)

Enyhe és közép súlyos veseelégtelenségben nem szükséges dózis-korrekció. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegről (kreatinin clearance < 30 ml/perc), ezért rozigitazon csak óvatosan adható ilyen betegeknek.

Májkárosodás

A rozigitazon nem adható májelégtelenségben szenvedő betegeknek.

Gyermekek és serdülők

10 évesnél fiatalabb betegekről nem áll rendelkezésre adat a rozigitazon alkalmazásával kapcsolatban. 10-17 éves korú gyermekekről korlátozott számú adat van a rozigitazon monoterápiára vonatkozóan (lásd 5.1 és 5.2 pont). A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá gyermekeknél a hatékonyságát, ezért alkalmazása számukra nem ajánlott.

4.3 Ellenjavallatok

A rozigitazon alkalmazása ellenjavallt:

- rozigitazonnal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység,
- szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV osztály),
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- májkárosodás,
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A rozigitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyénileg 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 kockázata és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretencióra utaló mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, ha a rozigitazont metforminnal és inzulinnal kombinációban alkalmazzák. A rozigitazon adását fel kell függeszteni a kardiális status rosszabbodásakor.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is; oedema és szívelégtelenség ugyancsak gyakrabban fordult elő idősebb betegekben, valamint enyhe és közép súlyos veseelégtelenségben szenvedőkben is. Óvatosság szükséges 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a rozigitazon folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema kialakulásának rizikóját.

Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a rozigitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a rozigitazon folyadékretenciót okoz, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kialakulásának kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már alkalmazott rozigitazon-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 diszfunkció (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazon olyan betegek körében való alkalmazásáról, akikben a májenzim értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim értékeket minden betegben meg kell mérni a roziglitazon kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. A roziglitazon terápia nem kezdhető meg olyan betegek esetében, akikben a kiindulási májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának $> 2,5$ -szerese), vagy akiknek valamely más májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben a roziglitazon terápia alatt az ALT értékek a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim szinteket minél előbb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT érték továbbra is magasabb, mint a felső határérték háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegekben bármilyen májműködési zavarra utaló jel alakulna ki, 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 a roziglitazon terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát fel kell függeszteni.

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 haemoglobin szint csökkenés társul. Azoknál a betegeknél, akiknek a haemoglobin szintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata a roziglitazon kezelés alatt.

Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik a roziglitazont kombinált terápiában szulfanilurea-származékkal vagy inzulinnal együtt kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg állapotának fokozott ellenőrzésére, valamint az egyidejűleg adott szer adagjának a csökkentésére.

Hármas orális terápia

A roziglitazon hármas orális terápiában, metforminnal és szulfanilurea-származékkal kombinációban történő alkalmazása együtt járhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség, valamint a hypoglykaemia fokozott kockázatával (lásd 4.8 pont). A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, és szükség lehet a szulfanilurea-származék adagjának módosítására. Amikor a hármas orális terápia elindításáról döntenek, mérlegelni kell azt a lehetőséget is, hogy a beteget átállítják inzulinra.

Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazon 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 roziglitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során.

Egyéb

Pre-menopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak roziglitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban hormonzavart figyeltek meg (lásd 5.3 pont), nem tapasztaltak menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős nemkívánatos hatásokat. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegekben, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy teherbe eshetnek, és amennyiben ez a kívánságuk vagy a terhesség bekövetkezik, úgy a kezelést meg kell szakítani (lásd 4.6 pont).

A roziglitazon csak óvatosan adható súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

A roziglitazon csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén. A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni az ajánlott adagolási tartományban a roziglitazon adagjának módosítását, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását (lásd 4.5 pont).

Az AVANDIA tabletta laktózt tartalmaz, és ezért a ritka örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz hiányban vagy glukóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegnél nem adható.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

A roziglitazon és a gemfibrozil (a CYP2C8 inhibitora) együttes alkalmazásának köszönhetően duplájára emelkedett a roziglitazon plazmakoncentrációja. Mivel fennáll a lehetősége a dóziszfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontroll szigorú monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttlátása 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 metformin, glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki. A mérsékelt alkoholfogyasztás roziglitazon szedése mellett, nem befolyásolja a vércukorcsökkentő hatást.

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

4.6 Terhesség és szoptatás

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. A roziglitazont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

A roziglitazon kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért a roziglitazont a szoptatás ideje alatt nem szabad alkalmazni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az AVANDIA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dóziszfüggő 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. 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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 klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága terápiás protokoll szerint			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
leukopenia			Gyakori	
thrombocytopenia			Gyakori	
granulocytopenia				Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
hypercholesterinaemia ¹	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
hypertriglyceridaemia	Gyakori		Gyakori	
hyperlipaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
súlygyarapodás	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
étvágyfokozódás	Gyakori		Nem gyakori	
hypoglykaemia		Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
szédülés*		Gyakori	Gyakori	
fejfájás*				Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
szívelégtelenség ²		Gyakori	Gyakori	Gyakori
cardialis ischaemia ^{3*}	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
székrekedés	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei				
csonttörések ⁴	Gyakori	Gyakori	Gyakori	
myalgia*				Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
oedema	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

RSG - Roziglitazon monoterápia; RSG + MET - Roziglitazon és metformin; RSG + SU - Roziglitazon és szulfanilurea-származék; RSG + MET + SU – Roziglitazon, metformin és szulfanilurea-származék

*Ezeknél az eseményeknél a klinikai vizsgálatok placebo csoportjának adatai szerint, a háttér előfordulás gyakorisági kategóriája „gyakori”.

¹A 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 szintemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

²A 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 legnagyobb kettős-vak vizsgálatban a szívelégtelenség előfordulása hármas orális terápia esetén 1,4% volt, összehasonlítva a metformin plusz szulfanilurea kettős terápia esetén észlelt 0,4%-kal. Az inzulinval történő kombináció esetében (roziglitazon hozzáadása bevezetett inzulin-kezeléshez) a szívelégtelenség előfordulása 2,4%-volt, összehasonlítva az önmagában adott inzulinval észlelt 1,1%-kal. Továbbá, egy pangásos

szívelégtelenségben (NYHA I-II osztály) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál mutatták ki a szívelégtelenség súlyosbodását vagy valószínű súlyosbodását, összehasonlítva a placebo csoport 3,5%-ával.

³42 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 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 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 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.

⁴Hosszútávú 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 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 máj- és epeutakat érintő mellékhatások előfordulási gyakorisága < 1,5% volt mindegyik terápiás csoportban, és hasonló volt a placebo-csoporthoz.

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. Az előfordulás gyakoriságának definíciói: ritka $\geq 1/10\,000$, $<1/1000$ és nagyon ritka $< 1/10\,000$, beleértve az egyedi eseteket is.

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

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

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

4.9 Túladagolás

Túladagolásról kevés humán megfigyelés áll rendelkezésre. Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagok jól tolerálhatónak bizonyultak.

Túladagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A roziglitazon erősen kötődik a fehérékhez, és nem hemodializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: orális antidiabetikumok, tiazolidin-dionok, ATC kód: A10 BG 02

A roziglitazon egy tiazolidin-dion típusú antidiabetikus szer, mely a PPAR γ (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája. Csökkenti a vércukorszintet azáltal, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

Preklinikai adatok

A roziglitazon antihyperglykaemiás hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megóvta a hasnyálmirigy β -sejtjeinek működését, amint ezt a szigetsejtek tömegének és inzulin tartalmának növekedése igazolta, és megakadályozta a hyperglykaemia kialakulását. A roziglitazon nem stimulálta a pancreas inzulin szekrécióját és nem okozott hypoglykaemiát egerekben és patkányokban. A fő metabolit (para-hidrox-szulfát), melynek nagy az affinitása az oldható humán PPAR γ -hoz, viszonylag nagy hatékonyságot mutatott egy glükóztolerancia vizsgálatban, túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálati adatok

A roziglitazon vércukorszintcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükózszint (FPG) közel maximális csökkenése kb.8 heti kezelés után tapasztalható. A glikémiás kontroll javulása 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.

Hatásmechanizmusának megfelelően, a roziglitazon csökkentette az inzulinrezisztenciát és javította a pancreas β -sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében alkalmazott kettős oralis kezelés során a roziglitazon és szulfanilurea vagy metformin hatásai - a glikémiás kontroll szempontjából – összeadódnak, ami a különböző, de mégis egymást kiegészítő hatásmechanizmusokkal magyarázható.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása a glikémiás kontroll tartós javulását eredményezte (FPG és HbA1c). Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még jelentősebbnek bizonyult. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a glikémiás kontroll javulásának hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy 24 hetes időtartamú aktív kontrollos (legfeljebb napi 8 mg roziglitazon vagy legfeljebb napi 2000 mg metformin) klinikai vizsgálatot végeztek 197, 2-es típusú diabetesben szenvedő (10-17 éves korú) gyermek bevonásával. A HbA1c javulása a kiindulási értékhez képest csak a metformin csoportban volt statisztikailag szignifikáns mértékű. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelést követően a gyermekeknél nem merültek fel új gyógyszerbiztonsági problémák a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegekhez képest. Gyermekekre 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 roziglitazont hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett (≤ 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 házard: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házard: 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 betegeknél. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43, 47, ill. 42%-a került kivonásra a roziglitazon-, glibenklamid- és metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség proessziójára 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 szulfanilureával 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 relatív hatékonyságú 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: összhalálozás (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 összhalálozások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

A roziglitazon étellel történő bevétele nem befolyásolta a teljes expozíciót (AUC), noha a C_{max} kissé csökkent (kb. 20-28%-kal), a t_{max} kissé megnyúlt (kb. 1,75 órával) az éhomi értékekhez 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 nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (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, változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- vagy glükuronid-konjugáció követ. Még nem tisztázott, hogy az emberi szervezetben a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) mennyiben járul hozzá a roziglitazon antidiabetikus hatásához, így nem zárható ki, hogy ez 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 számos időskorú, valamint enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

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

Tekintettel arra, hogy a roziglitazon *in vitro* nem gátolja jelentős mértékben a CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimeket, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel olyan gyógyszerekkel, melyek ezen P450 izoenzimekkel metabolizálódnak. A roziglitazon *in vitro* mérsékelten gátolta a CYP2C8-at (IC_{50} 18 μ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et (IC_{50} 50 μ M) (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-e kb. 3 liter/óra, és a roziglitazon terminális eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazonnak a vártnál nagyobb felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A bevitt roziglitazon adag kb. 2/3-a a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adag kb. 25%-a. A vizelet és a széklet változatlan formájú hatóanyagot nem tartalmaz. A radioaktivitás terminális felezési ideje kb. 130 óra volt, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok plazmában történő felhalmozódásával ismételt adagolás esetén kell számolni, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, melynek akár 8-szoros mennyisége is felhalmozódhat.

Különleges betegcsoportok

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

Időskor: A roziglitazon életkor szerinti csoportosításban végzett farmakokinetikai értékelése során megállapították, hogy az életkor nincs jelentős hatással a roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy 96 gyermek (10-18 éves, 35-178 kg testtömegű) bevonásával készült populációs farmakokinetikai elemzés eredménye szerint a CL/F átlagértéke hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F értékek azonos tartományban voltak a felnőtt egyéni értékekkel. A CL/F érték függetlennek látszott a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermekek csoportjában.

Májkárosodás: Középsúlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a szabad roziglitazon C_{max} és AUC értékei 2-3-szorosai voltak a normál értékeknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, két beteg szabad hatóanyagra vonatkozó AUC értékei akár hétszeres különbséget is mutathattak.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája klinikai szempontból nem különbözik jelentősen vesekárosodásban, illetve tartósan dializált, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Reproduktív toxicitási vizsgálatok során a patkányok közép-késői gesztációs idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint foetalis retardációt eredményezett. Ezenkívül a roziglitazon gátolta az ovarialis ösztadiol- és progeszteron-szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, ily módon befolyásolva az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont).

Egy familiaris adenomatosus polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiailag aktív dózis 200-szorosának megfelelő mennyiségben alkalmazott roziglitazon növelte a tumor kiterjedését 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 roziglitazont az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem találták genotoxikusnak, és colon tumor kialakulását sem észlelték élethosszigan tartó roziglitazon kezelés során két rágcslófajban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
hipromellóz
mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát.

Filmbevonat (Opadry pink OY-L-24802):

Hipromellóz 6cP
Titán-dioxid E 171
Makrogol 3000
Laktóz-monohidrát
Glicerín-triacetát
Vörös vas oxid E172.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/alumínium). 56, 112, 168 vagy 180 filmtabletta, vagy 56 filmtabletta adagonként perforált buborékfóliában.

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/1/00/137/002-004, EU/1/00/137/013, EU/1/00/137/016

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. július 11.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2005. július 11.

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

AVANDIA 4 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg roziglitazon tablettánként, roziglitazon-maleát formájában.

Segédanyag

Laktózt tartalmaz (kb. 105 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Narancsszínű filmbevonatú tablettá, egyik oldalon mélynyomású „GSK”, másik oldalon „4” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A roziglitazon a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javasolt:

monoterápiában

- olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akik diétával és testmozgással nem tarthatók egyensúlyban, és akiknek metformin nem adható az ellenjavallatok vagy intolerancia miatt

kettős orális terápiában, kombinációban

- metforminnal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a monoterápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt
- szulfanilurea-származékkal csak olyan betegeknek, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknek a metformin adása ellenjavallt, és a monoterápiában adott szulfanilurea-származék nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt

hármass orális terápiában, kombinációban

- metforminnal és egy szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a kettős orális terápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A roziglitazon kezdő dózisa általában 4 mg/nap. Ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges, ez az adag nyolc hét után 8 mg/nap-ra emelhető. A roziglitazont szulfanilureával kombinációban kapó betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a roziglitazon adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A roziglitazont lehet naponta egyszer vagy kétszer adagolni.

A roziglitazont étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.

Időskorúak (lásd 4.4 pont, Folyadékretenció és szívelégtelenség)

Időskorúak esetében nem szükséges az adagolás módosítása.

Vesekárosodás (lásd 4.4 pont, Folyadékretenció és szívelégtelenség)

Enyhe és közepes súlyos veseelégtelenségben nem szükséges dózis-korrektúra. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekről (kreatinin clearance < 30 ml/perc), ezért rozigitazon csak óvatosan adható ilyen betegeknél.

Májkárosodás

A rozigitazon nem adható májelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

10 évesnél fiatalabb betegekről nem áll rendelkezésre adat a rozigitazon alkalmazásával kapcsolatban. 10-17 éves korú gyermekekről korlátozott számú adat van a rozigitazon monoterápiára vonatkozóan (lásd 5.1 és 5.2 pont). A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá gyermekeknél a hatékonyságát, ezért alkalmazása számukra nem ajánlott.

4.3 Ellenjavallatok

A rozigitazon alkalmazása ellenjavallt:

- rozigitazonnal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység
- szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV osztály)
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- májkárosodás
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A rozigitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyedileg 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 kockázata és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretencióra utaló mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, ha a rozigitazont metforminnal és inzulinnal kombinációban alkalmazzák. A rozigitazon adását fel kell függeszteni a kardiális status rosszabbodásakor.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő a már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is; oedema és szívelégtelenség ugyancsak gyakrabban fordult elő idősebb betegekben, valamint enyhe és közepes súlyos veseelégtelenségben szenvedőkben is. Óvatosság szükséges 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a rozigitazon folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema kialakulásának rizikóját.

Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a rozigitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a rozigitazon folyadékretenciót okoz, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kialakulásának kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már alkalmazott rozigitazon-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 vizsgálták. 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 diszfunkció (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazon olyan betegek körében való alkalmazásáról, akikben a májenzim értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim értékeket minden betegben meg kell mérni a roziglitazon kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. A roziglitazon terápia nem kezdhető meg olyan betegek esetében, akikben a kiindulási májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának $> 2,5$ -szerese), vagy akiknek valamely más májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben a roziglitazon terápia alatt az ALT értékek a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim szinteket minél előbb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT érték továbbra is magasabb, mint a felső határérték háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegekben bármilyen 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 a roziglitazon terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát fel kell függeszteni.

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 panasz 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 kezelés dózisfüggő haemoglobin szint csökkenéssel jár. Azoknál a betegeknél, akiknek a haemoglobin szintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata a roziglitazon kezelés alatt.

Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik a roziglitazont kombinált terápiában szulfanilurea-származékkal vagy inzulinnal együtt kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg állapotának fokozott ellenőrzésére, valamint az egyidejűleg adott szer adagjának a csökkentésére.

Hármas orális terápia

A roziglitazon hármas orális terápiában, metforminnal és szulfanilurea-származékkal kombinációban történő alkalmazása együtt járhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség, valamint a hypoglykaemia fokozott kockázatával (lásd 4.8 pont). A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, és szükség lehet a szulfanilurea-származék adagjának módosítására. Amikor a hármas orális terápia elindításáról döntenek, mérlegelni kell azt a lehetőséget is, hogy a beteget átállítsák inzulinra.

Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazon 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 roziglitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során.

Egyéb

Pre-menopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak roziglitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban hormonzavart figyeltek meg (lásd 5.3 pont), nem tapasztaltak menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős nemkívánatos hatásokat. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegekben, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy teherbe eshetnek, és amennyiben ez a kívánságuk vagy a terhesség bekövetkezik, úgy a kezelést meg kell szakítani. (lásd 4.6 pont).

A roziglitazon csak óvatosan adható súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

A roziglitazon csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén. A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni a roziglitazon adagjának módosítását az ajánlott adagolási tartományban, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását (lásd 4.5 pont).

Az AVANDIA tabletta laktózt tartalmaz, és ezért a ritka örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz hiányban vagy glukóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegeknél nem adható.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

A roziglitazon és a gemfibrozil (a CYP2C8 inhibitora) együttes alkalmazásának köszönhetően duplájára emelkedett a roziglitazon plazmakoncentrációja. Mivel fennáll a lehetősége a dóziszfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontrollt gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttládása 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 kontrollt gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

Nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás a CYP2C9 szubsztrátjaival vagy inhibitoraival.

A roziglitazont együtt adva metformin, glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki. A mérsékelt alkoholfogyasztás roziglitazon szedése mellett, nem befolyásolja a vércukorcsökkentő hatást.

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

4.6 Terhesség és szoptatás

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. A roziglitazont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

A roziglitazon kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért a roziglitazont a szoptatás ideje alatt nem szabad alkalmazni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az AVANDIA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szerverrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dóziszfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriákat nem magyarázzák egyéb tényezők mint pl. a vizsgálatok eltérő időtartama, akorábbi betegségek és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságai. 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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 klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága terápiás protokoll szerint			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
leukopenia			Gyakori	
thrombocytopenia			Gyakori	
granulocytopenia				Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
hypercholesterinaemia ¹	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
hypertriglyceridaemia	Gyakori		Gyakori	
hyperlipaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
súlygyarapodás	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
étvágyfokozódás	Gyakori		Nem gyakori	
hypoglykaemia		Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
szédülés *		Gyakori	Gyakori	
fejfájás*				Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
szívelégtelenség ²		Gyakori	Gyakori	Gyakori
cardialis ischaemia ^{3*}	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
székrekedés	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei				
csonttörések ⁴	Gyakori	Gyakori	Gyakori	
myalgia*				Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
oedema	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

RSG - Roziglitazon monoterápia; RSG + MET - Roziglitazon és metformin; RSG + SU - Roziglitazon és szulfanilurea-származék; RSG + MET + SU – Roziglitazon, metformin és szulfanilurea-származék

*Ezeknél az eseményeknél a klinikai vizsgálatok placebo csoportjának adatai szerint, a háttér előfordulás gyakorisági kategóriája „gyakori”.

¹A hypercholesterinaemiáról a roziglitazonnal kezelt betegek legfeljebb 5,3%-ánál is elérte a roziglitazonnal kezelt betegekben (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 szintemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

²A 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 legnagyobb kettős-vak vizsgálatban a szívelégtelenség előfordulása 1,4 % volt, 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 inzulinnál észlelt 1,1%-kal. Továbbá, egy pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II osztály) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál mutatták ki a szívelégtelenség súlyosbodását vagy valószínű súlyosbodását, összehasonlítva a placebo csoport 3,5 %-ával.

³42 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 megfelelték 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 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.

⁴Hosszútávú 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 kettős-vak klinikai vizsgálatokban a normál tartomány felső értékének háromszorosánál magasabb ALT-szint emelkedés azonos gyakorisággal fordult elő, mint a placebo-csoportban (0,2%), derítékban, mint az összehasonlító aktív készítményekkel (metformin/szulfanilurea-származék) kezelt csoportokban (0,5 %). A máj- és epeutakat érintő mellékhatások előfordulási gyakorisága < 1,5 % volt mindegyik terápiás csoportban, és hasonló volt a placebo-csoporthoz.

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. Az előfordulás gyakoriságának definíciói: ritka $\geq 1/10\,000$, $<1/1000$ és nagyon ritka $< 1/10\,000$, beleértve az izolált eseteket is.

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

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

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

4.9 Túladagolás

Túladagolásról kevés humán megfigyelés áll rendelkezésre. Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagok jól tolerálhatónak bizonyultak.

Túladagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A roziglitazon erősen kötődik a fehér ékhez, és nem hemodializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: orális antidiabetikumok, tiazolidin-dionok, AT kód: A10 BG 02

A roziglitazon egy tiazolidin-dion típusú antidiabetikus szer, mely a PPAR γ (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája. Csökkenti a vércukorszintet azáltal, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

Preklinikai adatok

A roziglitazon antihyperglykaemiás hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megóvta a hasnyálmirigy β -sejtjeinek működését, amint ezt a szigetsejtek tömegének és inzulin tartalmának növekedése igazolta, és megakadályozta a hyperglykaemia kialakulását. A roziglitazon nem stimulálta a pancreas inzulin szekrécióját és nem okozott hypoglykaemiát egerekben és patkányokban. A fő metabolit (para-hidrox-szulfát), melynek nagy az affinitása az oldható humán PPAR γ -hoz, viszonylag nagy hatékonyságot mutatott egy glükóztolerancia vizsgálatban túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálati adatok

A roziglitazon vércukorcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükózszint (FPG) közel maximális csökkenése kb.8 heti kezelés után tapasztalható. A glikémiás kontroll javulása 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.

Hatásmechanizmusának megfelelően, a roziglitazon csökkentette az inzulinrezisztenciát és javította a pancreas β -sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében alkalmazott kettős oralis kezelés során a roziglitazon és szulfanilurea vagy metformin hatásai - a glikémiás kontroll szempontjából – összeadódnak, ami a különböző, de mégis egymást kiegészítő hatásmechanizmusaiakkal magyarázható.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása a glikémiás kontroll tartós javulását eredményezte (FPG és HbA1c). Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még jelentősebbnek bizonyult. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a glikémiás kontroll javulásának hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy 24 hetes időtartamú aktív kontrollos (legfeljebb napi 8 mg roziglitazon vagy legfeljebb napi 2000 mg metformin) klinikai vizsgálatot végeztek 197, 2-es típusú diabetesben szenvedő (10-17 éves korú) gyermek bevonásával. A HbA1c javulása a kiindulási értékhez képest csak a metformin csoportban volt statisztikailag szignifikáns mértékű. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelést követően a gyermekeknél nem merültek fel új gyógyszerbiztonsági problémák a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegekhez képest. Gyermekekre 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 roziglitazont hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett (≤ 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 házard: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házard: 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 betegeknél. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43, 47, ill. 42%-a került kivonásra a roziglitazon-, glibenklamid- és metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség progressziójára 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 szulfanilureával 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: összhálozás (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 összhálozások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

A roziglitazon étellel történő bevétele nem befolyásolta a teljes expozíciót (AUC), noha a C_{max} kissé csökkent (kb. 20-28%-kal), a t_{max} kissé megnyúlt (kb. 1,75 órával) az éhomi értékekhez 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 nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (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, változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- vagy glükuronid-konjugáció követ. Még nem tisztázott, hogy az emberi szervezetben a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) mennyiben járul hozzá a roziglitazon antidiabetikus hatásához, így nem zárható ki, hogy ez a metabolit hozzájárul a hatáshoz. Ez azonban nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát a célzott vagy speciális betegpopulációkban,

mivel a májkárosodás ellenjavallatot képez, továbbá a III. fázisú vizsgálatokba számos időskorú, valamint enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

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

Tekintettel arra, hogy a roziglitazon *in vitro* nem gátolja jelentős mértékben a CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimeket, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel olyan gyógyszerekkel, melyek ezen P450 izoenzimekkel metabolizálódnak. metabolizálódó gyógyszerekkel. A roziglitazon *in vitro* mérsékelten gátolta a CYP2C8-at (IC_{50} 18 μ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et (IC_{50} 50 μ 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-e kb. 3 liter/óra, és a roziglitazon terminális eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazonnak a vártnál nagyobb felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A bevitt roziglitazon adag kb. 2/3-a a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adag kb. 25%-a. A vizelet és a széklet változatlan formájú hatóanyagot nem tartalmaz. A radioaktivitás terminális felezési ideje kb. 130 óra volt, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok plazmában történő felhalmozódásával ismételt adagolás esetén kell számolni, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, melynek akár 8-szoros mennyisége is felhalmozódhat.

Különleges betegcsoportok

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

Időskor: A roziglitazon életkor szerinti csoportosításban végzett farmakokinetikai értékelése során megállapították, hogy az életkor nincs jelentős hatással a roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy 96 gyermek (10-18 éves, 35-178 kg testtömegű) bevonásával készült populációs farmakokinetikai elemzés eredménye szerint a CL/F átlagértéke hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F értékek azonos tartományban voltak a felnőtt egyéni értékekkel. A CL/F érték függetlennek látszott a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermekek csoportjában.

Májkárosodás: Középsúlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a szabad roziglitazon C_{max} és AUC értékei 2-3-szorosai voltak a normál értékeknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, két beteg szabad hatóanyagra vonatkozó AUC értékei akár hétszörös különbséget is mutathattak.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája klinikai szempontból nem különbözik jelentősen vesekárosodásban, illetve tartósan dializált, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletekben megfigyelt mellékhatások, amelyeknek klinikai jelentősége lehet, a következők voltak: a plazma volumen növekedése, mely egyben a vörösvértest szám csökkenésével és a szív súlyának növekedésével járt. A máj súlyának növekedése, a plazma ALT növekedése (csak kutyaiban) és a zsírszövet gyarapodása szintén megfigyelhető volt. Hasonló hatások voltak megfigyelhetők más tiazolidin-dion-származékokkal is.

Reproduktív toxicitási vizsgálatok során a patkányok közép-késői gesztációs idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint foetalis retardációt eredményezett. Ezenkívül a roziglitazon gátolta az ovarialis ösztadiol- és progeszteron-szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, ily módon befolyásolva az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont)..

Egy familiaris adenomatosus polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiailag aktív dózis 200-szorosának megfelelő mennyiségben alkalmazott roziglitazon növelte a tumor kiterjedését 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 roziglitazont az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem találták genotoxikusnak, és colon tumor kialakulását sem észlelték élethossziglan tartó roziglitazon kezelés során két rágcslófajban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
hipromellóz
mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát.

Filmbevonat (Opadry orange OY-L-23028):

Hipromellóz 6cP
Titán-dioxid E171
Makrogol 3000
Tisztított talkum
Laktóz-monohidrát
Glicerín-triacetát
Vörös vas-oxid E172
Sárga vas-oxid E172.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/alumínium). 7, 28, 56, 84, 90 vagy 112 filmtabletta, vagy 56 filmtabletta adagoként perforált buborékfóliában.

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/1/00/137/005-009, EU/1/00/137/014, EU/1/00/137/017

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. július 11.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2005. július 11.

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

AVANDIA 8 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

8 mg roziglitazon tablettánként, roziglitazon-maleát formájában.

Segédanyag

Laktózt tartalmaz (kb. 209 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Vörösesbarna filmbevonatú tabletták, egyik oldalon mélynyomású „GSK”, másik oldalon „8”jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A roziglitazon a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javasolt:

monoterápiában

- olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akik diétával és testmozgással nem tarthatók egyensúlyban, és akiknek metformin nem adható az ellenjavallatok vagy intolerancia miatt

kettős orális terápiában, kombinációban

- metforminnal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a monoterápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt
- szulfanilurea-származékkal csak olyan betegeknek, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknek a metformin adása ellenjavallt, és a monoterápiában adott szulfanilurea-származék nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt

hármass orális terápiában, kombinációban

- metforminnal és egy szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a kettős orális terápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A roziglitazon kezdő dózisa általában 4 mg/nap. Ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges, ez az adag nyolc hét után 8 mg/nap-ra emelhető. A roziglitazont szulfanilureával kombinációban kapó betegnél a folyadékretencióra utaló mellékhatások kialakulási kockázatának megfelelő klinikai értékelése után a roziglitazon adagjának napi 8 mg-ra történő emelésekor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A roziglitazont lehet naponta egyszer vagy kétszer adagolni.

A roziglitazont étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.

Időskorúak (lásd 4.4 pont, Folyadékretenció és szívelégtelenség)

Időskorúak esetében nem szükséges az adagolás módosítása.

Vesekárosodás (lásd 4.4 pont, Folyadékretenció és szívelégtelenség)

Enyhe és közepes súlyos veseelégtelenségben nem szükséges dózis-korrekció. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekről (kreatinin clearance < 30 ml/perc), ezért roziglitazon csak óvatosan adható ilyen betegeknél.

Májkárosodás

A roziglitazon nem adható májelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

10 évesnél fiatalabb betegekről nem áll rendelkezésre adat a roziglitazon alkalmazásával kapcsolatban. 10-17 éves korú gyermekekről korlátozott számú adat van a roziglitazon monoterápiára vonatkozóan (lásd 5.1 és 5.2 pont). A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá gyermekeknél a hatékonyságát, ezért alkalmazása számukra nem ajánlott.

4.3 Ellenjavallatok

A roziglitazon alkalmazása ellenjavallt:

- roziglitazonnal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység
- szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV osztály)
- akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI) (lásd 4.4 pont)
- májkárosodás
- diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A tiazolidin-dionok folyadékretenciót okozhatnak, ami a pangásos szívelégtelenség jeleit vagy tüneteit súlyosbíthatja vagy kiválthatja. A roziglitazon dózisfüggő folyadékretenciót okozhat. Egyedileg 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 kockázata és akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása, monitorozni kell a folyadékretenciával összefüggő mellékhatásokat, köztük a súlygyarapodás és a szívelégtelenség jeleit és tüneteit. A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, ha a roziglitazont metforminnal és inzulinnal kombinációban alkalmazzák. A roziglitazon adását fel kell függeszteni a kardiális status rosszabbodásakor.

Szívelégtelenség gyakrabban fordult elő már korábban szívelégtelenségben szenvedő betegekben is; oedema és szívelégtelenség ugyancsak gyakrabban fordult elő idősebb betegekben, valamint enyhe és közepes súlyos veseelégtelenségben szenvedőkben is. Óvatosság szükséges 75 évesnél idősebb betegek esetében, mivel ezzel a betegcsoporttal kapcsolatban kevés a tapasztalat. Mivel a nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a roziglitazon folyadékretenciót okoznak, ezért együttes adásuk növeli az oedema kialakulásának rizikóját.

Kombináció inzulinnal

A szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg klinikai vizsgálatokban, amikor a roziglitazont inzulinnal kombinációban alkalmazták. Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadékretenciót okoz, egyidejű alkalmazásuk fokozhatja az oedema kialakulásának kockázatát, és növelheti az ischaemiás szívbetegség kockázatát is. A már alkalmazott 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 diszfunkció (lásd 4.8 pont). Kevés a tapasztalat roziglitazon olyan betegek körében való alkalmazásáról, akikben a májenzim értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának $> 2,5$ -szerese). Ezért a májenzim értékeket minden betegben meg kell mérni a roziglitazon kezelés megkezdése előtt, azután pedig a klinikai megítélés alapján meghatározott időközönként. A roziglitazon terápia nem kezdhető meg olyan betegek esetében, akikben a kiindulási májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának $> 2,5$ -szerese), vagy akiknek valamely más májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben a roziglitazon terápia alatt az ALT értékek a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek, a májenzim szinteket minél előbb újra kell értékelni. Amennyiben az ALT érték továbbra is magasabb, mint a felső határérték háromszorosa, úgy a terápiát félbe kell szakítani. Ha a betegekben bármilyen májműködési zavarra utaló jel kialakulni ki, 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 a roziglitazon terápia. Ha sárgaság lép fel, a terápiát fel kell függeszteni.

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 panasz 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 kezelés dózisfüggő haemoglobin szint csökkenéssel jár. Azoknál a betegeknél, akiknek a haemoglobin szintje a kezelés megkezdése előtt alacsony, fokozottan fennáll az anaemia kockázata a roziglitazon kezelés alatt.

Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik a roziglitazont kombinált terápiában szulfanilurea-származékkal vagy inzulinnal együtt kapják, fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata. Szükség lehet a beteg állapotának fokozott ellenőrzésére, valamint az egyidejűleg adott szer adagjának a csökkentésére.

Hármas orális terápia

A roziglitazon hármas orális terápiában, metforminnal és szulfanilurea-származékkal kombinációban történő alkalmazása együtt járhat a folyadékretenció és a szívelégtelenség, valamint a hypoglykaemia fokozott kockázatával (lásd 4.8 pont). A beteg fokozott ellenőrzése ajánlott, és szükség lehet a szulfanilurea-származék adagjának módosítására. Amikor a hármas orális terápia elindításáról döntenek, mérlegelni kell azt a lehetőséget is, hogy a beteget átállítsák inzulinra.

Csontbetegségek

Hosszútávú vizsgálatokban a csonttörések gyakoribb előfordulását figyelték meg, különösen a roziglitazon 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 roziglitazonnal kezelt betegek, különösen a nőbetegek gondozása során.

Egyéb

Pre-menopausában lévő nőbetegek klinikai vizsgálatokban kaptak roziglitazont. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatokban hormonzavart figyeltek meg (lásd 5.3 pont), nem tapasztaltak menstruációs rendellenességgel összefüggő, jelentős nem kívánatos hatásokat. Az inzulinérzékenység javulásának következtében az ovuláció újra megindulhat azokban a betegekben, akik az inzulin-rezisztencia miatt nem ovulálnak. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy teherbe eshetnek, és amennyiben ez a kívánságuk vagy a terhesség bekövetkezik, úgy a kezelést meg kell szakítani. (lásd 4.6 pont).

A roziglitazon csak óvatosan adható súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

A roziglitazon csak óvatosan adható CYP2C8 inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy induktorok (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén. A glikémiás kontrollt gondosan monitorozni kell. Meg kell fontolni a roziglitazon adagjának módosítását az ajánlott adagolási tartományban, vagy a diabetes kezelésének megváltoztatását (lásd 4.5 pont).

Az AVANDIA tabletta laktózt tartalmaz, és ezért a ritka örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz hiányban vagy glukóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegnél nem adható.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

A roziglitazon és gemfibrozil (a CYP2C8 inhibitora) együttes alkalmazásának köszönhetően duplájára emelkedett a roziglitazon plazmakoncentrációja. Mivel fennáll a lehetősége a dózisfüggő nemkívánatos reakciók fokozott kockázatának, szükség lehet a roziglitazon adagjának csökkentésére. Meg kell fontolni a glikémiás kontrollt gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

A roziglitazon együttlátása 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 kontrollt gondos monitorozását (lásd 4.4 pont).

Nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás a CYP2C9 szubsztrátjaival vagy inhibitoraival.

A roziglitazont együtt adva metformin, glibenklamid és akarbóz orális antidiabetikumokkal, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem alakult ki. A mérsékelt alkoholfogyasztás roziglitazon szedése mellett, nem befolyásolja a vércukorcsökkentő hatást.

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

4.6 Terhesség és szoptatás

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. A roziglitazont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

A roziglitazon kimutatható volt a kísérleti állatok tejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért a roziglitazont a szoptatás ideje alatt nem szabad alkalmazni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az AVANDIA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, ill. gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálati adatok

Az egyes terápiás protokollok során észlelt mellékhatások az alábbiakban vannak megadva, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A dóziszfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategóriák a nagyobb roziglitazon adagra vonatkoznak. A gyakorisági kategóriákat nem magyarázzák egyéb tényezők mint pl. a vizsgálatok eltérő időtartama, akorábbi betegségek és a beteg vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemző tulajdonságai. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján meghatározott gyakorisági kategóriák nem feltétlenül tükrözik a szokásos terápiás gyakorlatban előforduló mellékhatások gyakoriságát.. A gyakoriságmeghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); és nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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 klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága terápiás protokoll szerint			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
leukopenia			Gyakori	
thrombocytopenia			Gyakori	
granulocytopenia				Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
hypercholesterinaemia ¹	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
hypertriglyceridaemia	Gyakori		Gyakori	
hyperlipaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
súlygyarapodás	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
étvágyfokozódás	Gyakori		Nem gyakori	
hypoglykaemia		Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
szédülés *		Gyakori	Gyakori	
fejfájás*				Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
szívelégtelenség ²		Gyakori	Gyakori	Gyakori
cardialis ischaemia ^{3*}	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
székrekedés	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei				
csonttörések ⁴	Gyakori	Gyakori	Gyakori	
myalgia*				Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
oedema	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

RSG - Roziglitazon monoterápia; RSG + MET - Roziglitazon és metformin; RSG + SU - Roziglitazon és szulfanilurea-származék; RSG + MET + SU – Roziglitazon, metformin és szulfanilurea-származék

*Ezeknél az eseményeknél a klinikai vizsgálatok placebo csoportjának adatai szerint, a háttér előfordulás gyakorisági kategóriája „gyakori”.

¹A hypercholesterinaemiáról a roziglitazonnal kezelt betegek legfeljebb 5,3%-ánál is elérte a roziglitazonnal kezelt betegekben (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 szintemelkedések enyhék vagy mérsékelték voltak, és nem indokolták a terápia megszakítását.

²A 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 legnagyobb kettős-vak vizsgálatban a szívelégtelenség előfordulása hármas orális terápia esetén 1,4% volt, összehasonlítva a metformin plusz szulfanilurea kettős terápia esetén észlelt 0,4%-kal. Az inzulinall történő kombináció esetében (roziglitazon hozzáadása bevezetett inzulin-kezeléshez) a szívelégtelenség előfordulása 2,4%-volt,

összehasonlítva az önmagában adott inzulinnál észlelt 1,1%-kal. Továbbá, egy pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II osztály) szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollos egy éves vizsgálatban a roziglitazonnal kezelt betegek 6,4%-ánál mutatták ki a szívelégtelenség súlyosbodását vagy valószínű súlyosbodását, összehasonlítva a placebo csoport 3,5%-ával.

³42 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 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, kontrollós 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.

⁴Hosszútávú 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 kettős-vak klinikai vizsgálatokban a normál tartomány felső értékének 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 máj és epeutakat érintő mellékhatások előfordulási gyakorisága < 1,5 % volt mindegyik terápiás csoportban, és hasonló volt a placebo-csoporthoz.

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. Az előfordulás gyakoriságának definíciói: ritka $\geq 1/10\,000$, $<1/1000$ és nagyon ritka $< 1/10\,000$, beleértve az izolált eseteket is.

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

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

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

4.9 Túladagolás

Túladagolásról kevés humán megfigyelés áll rendelkezésre. Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatokban a legfeljebb 20 mg-os egyszeri orális adagok jól tolerálhatónak bizonyultak.

Túladagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A roziglitazon erősen kötődik a fehérékhez, és nem hemodializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: orális antidiabetikumok, tiazolidin-dionok, ATC kód: A10 BG 02

A roziglitazon egy tiazolidin-dion típusú antidiabetikus szer, mely a PPAR γ (peroxisoma proliferator aktivált gamma receptor) magreceptor szelektív agonistája. Csökkenti a vércukorszintet azáltal, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.

Preklinikai adatok

A roziglitazon antihyperglykaemiás hatását a 2-es típusú cukorbetegség több állatmodelljében sikerült kimutatni. Ezen kívül 2-es típusú cukorbetegség állatmodellekben a roziglitazon megóvta a hasnyálmirigy β -sejtjeinek működését, amint ezt a szigetsejtek tömegének és inzulin tartalmának növekedése igazolta, és megakadályozta a 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 γ -hoz, viszonylag nagy hatékonyságot mutatott a egy glükóztolerancia vizsgálatban, túlsúlyos egerekben. A klinikai jelentősége ennek a megfigyelésnek nem teljesen tisztázott.

Klinikai vizsgálati adatok

A roziglitazon vércukorcsökkentő hatása fokozatosan alakul ki, az éhgyomri plazma glükózszint (FPG) közel maximális csökkenése kb. 8 heti kezelés után tapasztalható. A glikémiás kontroll javulása 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.

Hatásmechanizmusának megfelelően, a roziglitazon csökkentette az inzulinrezisztenciát és javította a pancreas β -sejtek működését. A glikémiás kontroll javulásával együtt a szabad zsírsav koncentrációk is szignifikánsan csökkentek. 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében alkalmazott kettős oralis kezelés során a roziglitazon és szulfanilurea vagy metformin hatásai - a glikémiás kontroll szempontjából – összeadódnak, ami a különböző, de mégis egymást kiegészítő hatásmechanizmusaiakkal magyarázható.

Legfeljebb hároméves időtartamú klinikai vizsgálatokban a roziglitazon napi egyszeri vagy kétszeri adása a glikémiás kontroll tartós javulását eredményezte (FPG és HbA1c). Elhízott betegekben a vércukorszint csökkentő hatás még jelentősebbnek bizonyult. A roziglitazonnal kapcsolatos kimenetelvizsgálat még nem zárult le, ezért a glikémiás kontroll javulásának hosszútávú előnyös hatásait még nem igazolták.

Egy 24 hetes időtartamú aktív kontrollos (legfeljebb napi 8 mg roziglitazon vagy legfeljebb napi 2000 mg metformin) klinikai vizsgálatot végeztek 197, 2-es típusú diabetesben szenvedő (10-17 éves korú) gyermek bevonásával. A HbA1c javulása a kiindulási értékhez képest csak a metformin csoportban volt statisztikailag szignifikáns mértékű. Nem igazolódott be, hogy a roziglitazon nem kevésbé hatásos, mint a metformin. A roziglitazon-kezelést követően a gyermekeknél nem merültek fel új gyógyszerbiztonsági problémák a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegekhez képest. Gyermekekre 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 roziglitazont hasonlították össze metforminnal (500 mg-2000 mg/nap) és glibenklamiddal (2,5-15 mg/nap), 4351, frissen felfedezett (≤ 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 házard: 0,37, CI: 0,30-0,45) és 32%-kal a metforminhoz képest (relatív házard: 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 betegeknél. Összességében a monoterápia elégtelenné válásán kívüli ok miatt a betegek 43, 47, ill. 42%-a került kivonásra a roziglitazon-, glibenklamid- és metformin-csoportból. Ezeknek az eredményeknek a betegség proessziójára 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 szulfanilureával 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: összhálozás (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 összhálozások követése során elvesztett betegek 2,0%-át teszi ki.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

A roziglitazon étellel történő bevétel nem befolyásolta a teljes expozíciót (AUC), noha a C_{max} kissé csökkent (kb. 20-28%-kal), a t_{max} kissé megnyúlt (kb. 1,75 órával) éhomi értékekhez képest. Ezek a kisebb változások klinikailag nem jelentősek, s ezért nem szükséges a roziglitazon bevételét 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 nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (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, változatlan formában nem ürül. A metabolizmus fő útja az N-demetiláció és a hidroxiláció, amit szulfát- vagy glükuronid-konjugáció követ. Még nem tisztázott, hogy az emberi szervezetben a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) mennyiben járul hozzá a roziglitazon antidiabetikus hatásához, így nem zárható ki, hogy ez a metabolit hozzájárul a hatásához. Ez azonban nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát a célzott vagy speciális betegpopulációkban,

mivel a májkárosodás ellenjavallatot képez, továbbá a III. fázisú vizsgálatokba számos időskorú, valamint enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be.

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

Tekintettel arra, hogy a roziglitazon *in vitro* nem gátolja jelentős mértékben CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vagy a 4A enzimeket, kicsi a valószínűsége, hogy metabolikus interakció lép fel olyan gyógyszerekkel, melyek ezen P450 izoenzimekkel metabolizálódnak. A roziglitazon *in vitro* mérsékelten gátolta a CYP2C8-at (IC_{50} 18 μ M), és csekély mértékben a CYP2C9-et (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (lásd 4.5). 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 terminális eliminációs felezési ideje kb. 3-4 óra. Nincs bizonyíték a roziglitazonnak a vártnál nagyobb felhalmozódására napi egy vagy kétszeri adagolás után. A bevitt roziglitazon adag kb. 2/3-a a vizelettel ürül, mely az elimináció fő útjának tekinthető, míg a széklettel az adag kb. 25%-a. A vizelet és a széklet változatlan formájú hatóanyagot nem tartalmaz. A radioaktivitás terminális felezési ideje kb. 130 óra volt, mutatva, hogy a metabolitok eliminációja nagyon lassú. A metabolitok plazmában történő felhalmozódásával ismételt adagolás esetén kell számolni, különösen a fő metabolit (para-hidroxi-szulfát) esetében, melynek akár 8-szoros mennyisége is felhalmozódhat.

Különleges betegcsoportok

Nemek: A roziglitazon nemek szerinti végzett farmakokinetikai értékelése nem mutatott jelentős különbséget férfiak és a nők között.

Időskor: A roziglitazon életkor szerinti csoportosításban végzett farmakokinetikai értékelése során megállapították, hogy az életkor nincs jelentős hatással roziglitazon farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők: Egy 96 gyermek (10-18 éves, 35-178 kg testtömegű) bevonásával készült populációs farmakokinetikai elemzés eredménye szerint a CL/F átlagértéke hasonló gyermekekben és felnőttekben. A gyermekek csoportjában az egyéni CL/F értékek azonos tartományban voltak a felnőtt egyéni értékekkel. A CL/F érték függetlennek látszott a kortól, de a testtömeggel együtt emelkedett a gyermekek csoportjában.

Májkárosodás: Középsúlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő cirrhotikus betegekben a szabad roziglitazon C_{max} és AUC értékei 2-3-szorosai voltak a normál értékeknek. Az egyének közötti variabilitás nagy volt, két beteg szabad hatóanyagra vonatkozó AUC értékei akár hétszeres különbséget is mutathattak.

Veseelégtelenség: A roziglitazon farmakokinetikája klinikai szempontból nem különbözik jelentősen vesekárosodásban, illetve tartósan dializált, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során patkányok közép-késői gesztációs idejében adagolt roziglitazon foetalis elhalást, valamint foetalis retardációt eredményezett. Ezenkívül a rosiglitazon gátolta az ovarialis ösztadiol- és progeszteron-szintézist, és csökkentette ezen hormonok plazmaszintjét, ily módon befolyásolva az oestrus/menstruációs ciklust és a fertilitást (lásd 4.4 pont).

Egy familiaris adenomatous polyposis (FAP) állatmodellben a farmakológiailag aktív dózis 200-szorosának megfelelő mennyiségben alkalmazott roziglitazon növelte a tumor kiterjedését a colonban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Azonban a roziglitazon *in vitro* elősegíti a humán colon tumorsejtek differenciálódását és a mutagén változások visszafejlődését. Továbbá a roziglitazon az *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban nem találátk genotoxikusnak, és colon tumor kialakulását sem észlelték élethossziglan tartó roziglitazon kezelés során két rágsálófajban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
hipromellóz
mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát.

Filmbevonat (Opadry pink OY-L-24803):

Hipromellóz 6cP
Titán-dioxid E171
Makrogol 3000
Laktóz-monohidrát,
Glicerín-triacetát
Vörös vas-oxid E172.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan buborékfólia (PVC/alumínium). 7, 28, 84, 90 vagy 112 filmtabletta.

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. július 11.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2005. július 11.

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 HOZATALI 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 Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Franciaország

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

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 biztosítania kell a farmakovigilancia rendszer felállítását és működését, mielőtt a készítményt forgalomba hozzák, illetve mialatt forgalomban van, amint ez a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1. moduljában található 7.2 változatban le van írva.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy elvégzi a farmakovigilancia tervben részletesen leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket, ahogyan azt elfogadták a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2. moduljában található kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) 4. változatában, valamint elvégzi az RMP soron következő frissítéseit, egyeztetve a CHMP-vel.

Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerekről szóló CHMP irányelvnek megfelelően aktualizált RMP-t a legközelebbi Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel (PSUR) egyidejűleg kell benyújtani.

Ezen túlmenően aktualizált RMP-t kell benyújtani:

- Amikor olyan új információ áll rendelkezésre, amely befolyásolhatja a jelenlegi gyógyszerbiztonsági jellemzőket, a farmakovigilancia tervet vagy a kockázat minimalizálására tett intézkedéseket
- Jelentős (farmakovigilancia vagy kockázat minimalizáló) fordulópontok elérését követő 60 napon belül
- Az EMEA kérésére.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély megújítását követően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente kell benyújtania a PSUR-t, hacsak a CHMP másként nem rendelkezik.

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVANDIA 2 mg filmdoboz
rozigitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg rozigitazon filmdobozként, rozigitazon-maleát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmdoboz
112 filmdoboz
168 filmdoboz
180 filmdoboz
56 filmdoboz adagként perforált buborékfoliában

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

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

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/1/00/137/002 56 tabletta
EU/1/00/137/003 112 tabletta
EU/1/00/137/013 168 tabletta
EU/1/00/137/016 180 tabletta
EU/1/00/137/004 56 tabletta adagonként perforált buborékfóliában

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

avandia 2 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVANDIA 2 mg tableta
roziglitazon

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 FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVANDIA 4 mg filmdoboz
roziglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg roziglitazon filmdobozként, roziglitazon-maleát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmdoboz
28 filmdoboz
56 filmdoboz
84 filmdoboz
90 filmdoboz
112 filmdoboz
56 filmdoboz adagként perforált buborékfoliában

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT 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. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/137/005 7 tabletta
EU/1/00/137/006 28 tabletta
EU/1/00/137/007 56 tabletta
EU/1/00/137/014 84 tabletta
EU/1/00/137/017 90 tabletta
EU/1/00/137/008 112 tabletta
EU/1/00/137/009 56 tabletta adagonként perforált buborékfoliában

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

avandia 4 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVANDIA 4 mg tableta
roziglitazon

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVANDIA 8 mg filmtabletta
roziglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

8 mg roziglitazon filmtablettánként, roziglitazon-maleát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
28 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
112 filmtabletta

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT 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. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

avandia 8 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVANDIA 8 mg tableta
roziglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

SmithKline Beecham Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

AVANDIA 2 mg filmtabletta
AVANDIA 4 mg filmtabletta
AVANDIA 8 mg filmtabletta
roziglitazon

Mielőtt elkezdené 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.
- E 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 Avandia és milyen betegségek esetén alkalmazható?**
- 2. Tudnivalók az Avandia szedése előtt**
- 3. Hogyan kell szedni az Avandia-t?**
- 4. Lehetséges mellékhatások**
- 5. Hogyan kell az Avandia-t tárolni?**
- 6. További információk**

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AVANDIA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Avandia-t 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. Az Avandia segíti normális értékre csökkenteni az Ön vércukorszintjét azáltal, hogy hatására az Ön szervezete jobban hasznosítja a termelődött inzulint.

Az Avandia szedhető önmagában vagy kombinációban más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint a metformin vagy egy szulfanilurea-származék).

2. TUDNIVALÓK AZ AVANDIA SZEDÉSE ELŐTT

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

Ne szedje az Avandia-t,

- **ha allergiás (túlérzékeny) a roziglitazonra vagy az Avandia egyéb összetevőjére (a 6. pontban vannak felsorolva),**
- **ha nemrégiben szívrohamra vagy súlyos anginája (szorító mellkasi fájdalom) volt, ami miatt kórházban kezelik,**
- **ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban abban szenvedett,**
- **ha májbetegsége van,**
- **ha volt már Önnek diabéteszes ketoacidózisa (a cukorbetegség egyik szövődménye, amely gyors súlyvesztést, hányingert vagy hányást okoz).**

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

Az Avandia fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az Avandia nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb egyéneknek, mivel gyermekeknél hatásossága nem ismert.

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

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

Állapotok, amelyekre figyelni kell

Az Avandia 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 Avandia-t 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 Avandia-t. Amennyiben ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nem kívánt terhesség elkerülése érdekében (lásd alább „Terhesség és szoptatás” a **2. pont** alatt).

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:

- gemfibrozil (a **koleszterinszint csökkentésére** alkalmazzák)
- rifampicin (**tuberkulózis** és egyéb fertőzések kezelésére alkalmazzák)

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

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

Terhesség és szoptatás

- **Avandia szedése terhesség alatt nem ajánlott.** Ha terhes vagy terhes lehet, mondja el orvosának.
- **Ne szoptasson** az Avandia 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 Avandia tejcukrot tartalmaz

Az Avandia tablettát kis mennyiségű tejcukrot (laktóz) tartalmaz. Azok a betegek, akik érzékenyek a tejcukorra, vagy a ritka, veleszületett galaktóz-érzékenységben, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvednek, **nem szedhetik ezt a gyógyszert.**

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ AVANDIA-T?

Az Avandia 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 4 mg naponta. Ez bevehető naponta egyszer egy 4 mg-os tablettát, vagy naponta kétszer egy 2 mg-os tablettát formájában.

Mintegy 8 hét elteltével szükségessé válhat, hogy orvosa megemelje az adagot. Az Avandia legnagyobb adagja napi 8 mg.

Hogyan kell szedni

A tablettákat kevés vízzel nyelje le. Az Avandia-t be lehet venni étellel vagy anélkül egyaránt.

A tablettákat minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben vegye be, és kövesse orvosa minden, diétával kapcsolatos utasítását.

Ha az előírtnál több Avandia-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Avandia-t

Ne vegyen be újabb tablettákat a kihagyott adag pótlására. Csak vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

Ne hagyja abba az Avandia szedését

Az Avandia szedését mindaddig folytassa, amíg ezt orvosa tanácsolja. Ha abbahagyja az Avandia 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 Avandia is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Állapotok, amelyekre figyelnie kell

Allergiás reakciók: Ezek nagyon ritkán fordulnak elő Avandia-t szedőknél. A tünetek közé tartoznak:

- kidudorodó és viszkető bőrkiütések (*csatlánkiütés*)
- 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 Avandia szedését.**

Folyadékvisszatartás és szívelégtelenség: Az Avandia hatására szervezetében felhalmozódhat a víz (*folyadékvisszatartás*), ami vizenyő kialakulásához és testsúlynövekedéshez vezet. A folyadék felhalmozódása a szervezetben a már fennálló szív működési zavarok súlyosbodásához vagy szívelégtelenséghez vezethet. Ennek valószínűsége fokozódik, ha cukorbetegségére 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 Avandia-t 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 Avandia-t, vérvizsgálatot 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 Avandia-t 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 az Avandia-t. A törések leggyakrabban a lábon, a kézen és a karon fordulnak elő.

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 ember közül legfeljebb 1 esetében** jelentkezhetnek:

- mellkasi fájdalom (*angina*)
- csonttörés
- a vörösvértestek számának csökkenése (*vérszegénység*)
- a vér koleszterinszintjének enyhe emelkedése, a vérzsírok szintjének emelkedése
- súlygyarapodás, étvágyfokozódás
- székrekedés
- vizenyő (*ödéma*) a folyadékviisszatartás következtében

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
- gyors és nagymértékű súlygyarapodás, a folyadékviisszatartás következtében.

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 AVANDIA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Avandia-t.

Ez a gyógyszerkészítmény különleges tárolást 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 Avandia

A hatóanyag a roziglitazon. Az Avandia tabletták többféle hatáserősségben kerülnek forgalomba. A tabletták 2 mg, 4 mg vagy 8 mg roziglitazont tartalmaznak.

Egyéb összetevők: A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium, hipromellóz, hipromellóz 6cP, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, glicerín-triacetát és vörös vas-oxid (E172). A 4 mg-os tabletták tisztított talkumot és sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen az Avandia készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az **Avandia 2 mg** tabletták rózsaszínű, egyik oldalon „GSK”, a másikon „2” jelzéssel. A tabletták 56, 112, 168 vagy 180 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban, vagy 56 tablettát adagonként perforált buborékfóliában tartalmazó csomagolásban vannak.

Az **Avandia 4 mg** tabletták narancsszínű, egyik oldalon „GSK”, a másikon „4” jelzéssel. A tabletták 7, 28, 56, 84, 90 vagy 112 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban, vagy 56 tablettát adagonként perforált buborékfóliában tartalmazó csomagolásban vannak.

Az **Avandia 8 mg** tabletták vörösesbarna, egyik oldalon „GSK”, a másikon „8” jelzéssel. A tabletták 7, 28, 56, 84, 90 vagy 112 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban vannak.

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 Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Franciaország

vagy

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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

Polska

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

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
repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

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