

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 1 mg/500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 1 mg di rosiglitazone (come rosiglitazone maleato) e 500 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 390 mg di metformina base libera).

Eccipienti:

Ogni compressa contiene lattosio (circa 6 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore giallo, contrassegnate con "gsk" da un lato e "1/500" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVANDAMET è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente in quelli sovrappeso:

- che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.
- in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La normale dose iniziale di AVANDAMET è di 4 mg/die di rosiglitazone più 2.000 mg/die di metformina cloridrato.

Il rosiglitazone può essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata di AVANDAMET è di 8 mg di rosiglitazone più 2.000 mg di metformina cloridrato.

La dose totale giornaliera di AVANDAMET deve essere suddivisa in due dosi.

Può essere presa in considerazione la titolazione della dose di rosiglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima di trasferire il paziente al trattamento con AVANDAMET.

Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con AVANDAMET.

Assumere AVANDAMET con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina.

Terapia Orale Tripla (rosiglitazone, metformina e sulfanilurea) (vedere paragrafo 4.4)

- pazienti in terapia con metformina e sulfanilurea: quando appropriato AVANDAMET può essere somministrato a partire da 4 mg/die di rosiglitazone con la dose di metformina che sostituisce quella già assunta. Un aumento del componente rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- pazienti in trattamento con terapia orale tripla: quando appropriato AVANDAMET può sostituire le dosi di rosiglitazone e metformina già assunte.

Quando appropriato AVANDAMET, al fine di semplificare il trattamento, può essere usato per sostituire la somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina della terapia orale duplice o tripla già in corso.

Anziani

Si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono AVANDAMET in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione nella funzione renale stessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

AVANDAMET non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini ed adolescenti

AVANDAMET non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età dal momento che non sono disponibili dati sulla sua sicurezza ed efficacia in questo gruppo d'età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

AVANDAMET è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al rosiglitazone, alla metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti di insufficienza cardiaca [stadi da I a IV della classificazione della *New York Heart Association* (NYHA)]
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) (vedere paragrafo 4.4)
- patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria
 - recente infarto del miocardio
 - shock
- insufficienza epatica
- intossicazione alcolica acuta, alcolismo (vedere paragrafo 4.4)
- chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico
- insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafo 4.4)
- condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come:
 - disidratazione
 - infezione grave
 - shock
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara, ma grave, che si verifica a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con

metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia.

Diagnosi:

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori alle 5 millimoli/l ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

Poiché la metformina è escreta dal rene, devono essere verificate con regolarità le concentrazioni della creatinina nel siero:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzione renale
- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli della creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani.

La diminuzione della funzione renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale possa divenire insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antiipertensiva o con diuretici oppure quando si inizi un trattamento con FANS.

Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

I tiazolidinedioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosiglitazone può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. AVANDAMET deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

L'impiego di AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con l'insulina può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). La decisione di iniziare AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea deve includere la considerazione di terapie alternative. Si raccomanda un maggior controllo del paziente qualora AVANDAMET venga impiegato soprattutto in associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea.

E' stata segnalata inoltre con maggior frequenza insufficienza cardiaca in pazienti con una storia di insufficienza cardiaca; edema ed insufficienza cardiaca sono stati inoltre riportati più frequentemente in pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Particolare cautela si deve usare nei pazienti di età maggiore di 75 anni a causa della limitata esperienza in tale gruppo di pazienti. Poiché i FANS, l'insulina ed il rosiglitazone sono tutti associati con la ritenzione di liquidi, la somministrazione concomitante di tali farmaci può aumentare il rischio di edema.

Associazione con insulina

Negli studi clinici nei quali rosiglitazone è stato utilizzato in associazione con insulina è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. Sia insulina che rosiglitazone sono entrambi associati a ritenzione di liquidi, e la loro somministrazione contemporanea può accrescere il rischio di edema e può incrementare il rischio di patologie cardiache ischemiche. L'insulina deve essere somministrata a pazienti già in terapia con rosiglitazone solo in casi eccezionali e sotto stretta supervisione del medico.

Ischemia del Miocardio

Un'analisi retrospettiva su un pool di 42 studi clinici a breve termine indica che il trattamento con rosiglitazone può essere associato ad un incrementato rischio di eventi ischemici del miocardio. Comunque, complessivamente, i dati disponibili sul rischio di eventi ischemici sono inconcludenti (vedere paragrafo 4.8.). Ci sono limitati dati provenienti da studi clinici in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. Pertanto, a titolo di precauzione, non è raccomandato l'uso del rosiglitazone in questi pazienti, in particolare quelli con sintomi da ischemia miocardica.

Sindrome Coronarica Acuta (ACS)

I pazienti con ACS non sono stati valutati negli studi clinici controllati con rosiglitazone. Alla luce di un possibile sviluppo di insufficienza cardiaca in tali soggetti, la terapia con rosiglitazone non deve essere iniziata in pazienti con evento coronarico acuto e deve essere interrotta durante la fase acuta dell'evento stesso (vedere paragrafo 4.3).

Monitoraggio della funzione epatica

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione di rosiglitazone vi sono state rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosiglitazone in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore). Pertanto, in tutti i pazienti, gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con AVANDAMET e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. La terapia con AVANDAMET non deve essere iniziata in pazienti con innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore del valore normale) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica. Se i livelli di ALT sono aumentati di oltre 3 volte rispetto i limiti superiori della norma durante la terapia con AVANDAMET, gli enzimi epatici devono essere riverificati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono superiori di 3 volte rispetto ai valori massimi della norma, la terapia deve essere interrotta. Qualora il paziente sviluppi sintomi suggestivi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare la terapia con AVANDAMET deve essere guidata dalla valutazione clinica fino a che non sono disponibili i risultati delle analisi di laboratorio. Se si osserva ittero, la terapia deve essere interrotta.

Disturbi oculari

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Aumento di peso

Negli studi clinici con rosiglitazone è stato osservato un aumento di peso correlato alla dose che risultava essere maggiore in caso di combinazione con insulina. Pertanto il peso deve essere controllato attentamente, tenuto conto del fatto che esso può essere dovuto a ritenzione di liquidi che, a sua volta, può essere associata ad insufficienza cardiaca.

Anemia

Il trattamento con rosiglitazone è associato ad una riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti che presentino bassi livelli di emoglobina prima di iniziare la terapia, sussiste un rischio maggiore di anemia durante il trattamento con AVANDAMET.

Ipoglicemia

I pazienti trattati con AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose. Un maggior controllo del paziente e una riduzione di dosaggio del farmaco associato possono essere necessari.

Chirurgia

Poiché AVANDAMET contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

Patologie ossee

Studi a lungo termine dimostrano un aumento dell'incidenza delle fratture ossee nei pazienti particolarmente nelle donne che assumono rosiglitazone (vedere paragrafo 4.8.). La maggior parte delle fratture interessa gli arti superiori e gli arti inferiori distali. Nelle donne l'aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e persiste nel trattamento a lungo termine. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

Altre precauzioni

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in condizioni di pre-menopausa. Sebbene negli studi pre-clinici sia stato osservato uno sbilanciamento ormonale (vedere paragrafo 5.3), non sono stati osservati effetti indesiderati significativi associati con i disturbi mestruali. Come conseguenza di una migliorata sensibilità all'insulina si può osservare una ripresa dell'ovulazione in pazienti anovulatorie in seguito alla resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8, a causa dell'effetto sulla farmacocinetica del rosiglitazone (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) a causa dell'effetto sulla farmacocinetica della metformina (vedere paragrafo 4.5). Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di AVANDAMET nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete.

Tutti i pazienti devono proseguire la loro dieta con distribuzione regolare dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti sovrappeso devono proseguire la loro dieta con ridotto apporto calorico.

Devono essere eseguiti con regolarità i normali esami di laboratorio per il controllo del diabete.

AVANDAMET compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione con AVANDAMET, tuttavia l'impiego concomitante di altri principi attivi in pazienti durante gli studi clinici e nell'esteso impiego clinico non ha dato luogo ad alcuna interazione inattesa. I dati seguenti riflettono l'informazione disponibile sui singoli principi attivi (rosiglitazone e metformina).

La presenza del principio attivo metformina in AVANDAMET è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o

insufficienza epatica) (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcool o di prodotti medicinali contenenti alcool.

I medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina competendo con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su 7 volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata come 400mg due volte al giorno, aumenta l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) di un 50% e la C_{max} di un 81%. Pertanto, si deve prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete durante la co-somministrazione di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è principalmente metabolizzato dal sistema enzimatico CYP2C8 mentre il CYP2C9 rappresenta solo una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non si attendono interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori del sistema enzimatico CYP2C9.

La somministrazione concomitante di rosiglitazone con i farmaci ipoglicemizzanti orali glibenclamide ed acarbosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa. A seguito di somministrazione concomitante con rosiglitazone non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con digossina, con il substrato del CYP2C9 warfarin, con i substrati del CYP3A4 nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina ed il rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

Associazioni di farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi (somministrati sia per via sistemica che per vie locali), i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. I pazienti ne devono essere informati e devono essere effettuati con maggiore frequenza i controlli del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione. Gli ACE-inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati da studi preclinici o dall'esposizione clinica ad AVANDAMET durante la gravidanza o l'allattamento.

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pertanto, AVANDAMET non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza oppure se la gravidanza si verifica, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto a meno che il beneficio atteso per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Sia il rosiglitazone che la metformina sono stati trovati nel latte di animali da esperimento. Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il bambino al prodotto medicinale. Pertanto AVANDAMET non deve essere usato in donne che stiano allattando al seno (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AVANDAMET non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse per ciascun componente di AVANDAMET. Una reazione avversa viene elencata per l'associazione a dose fissa solo se non è già stata riportata per uno dei due componenti di AVANDAMET o se si è verificata con frequenza più alta di quanto riportato per un singolo componente.

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) e molto rara ($<1/10.000$ inclusi casi isolati).

AVANDAMET

I dati provenienti da studi in doppio cieco confermano che il profilo di tollerabilità della somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina è simile a quello del profilo combinato delle reazioni avverse dei due medicinali. I dati disponibili per AVANDAMET sono in linea con questo profilo combinato di tollerabilità.

Dati derivanti da studi clinici (aggiunta dell'insulina alla terapia stabilizzata con AVANDAMET)
In un singolo studio (n = 322) dove l'insulina era stata aggiunta ai pazienti già stabilizzati con AVANDAMET nessun nuovo evento avverso è stato osservato oltre a quelli già definiti sia per AVANDAMET che per le terapie di combinazione con rosiglitazone.

Tuttavia, il rischio di eventi avversi correlati alla ritenzione dei liquidi e l'ipoglicemia vengono aumentati quando AVANDAMET viene impiegato in associazione all'insulina.

Rosiglitazone

Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono

conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente.

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in una revisione di vari studi clinici che hanno coinvolto oltre 5000 pazienti trattati con rosiglitazone. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosiglitazone in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati provenienti da studi clinici con rosiglitazone.

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento		
	Rosiglitazone in monoterapia	Rosiglitazone con metformina	Rosiglitazone con metformina e sulfonilurea
Patologie del sistema emolinfopoietico			
anemia	Comune	Comune	Comune
granulocitopenia			Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
ipercolesterolemia ¹	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		
iperlipemia	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		
ipoglicemia		Comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso			
capogiro*		Comune	
cefalea*			Comune
Patologie cardiache			
insufficienza cardiaca ²		Comune	Comune
ischemia cardiaca ^{3*}	Comune	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali			
stipsi	Comune	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
fratture ossee ⁴	Comune	Comune	
mialgia*			Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
edema	Comune	Comune	Molto comune

*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

¹ E' stata riportata ipercolesterolemia in una percentuale fino a 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

² Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfanilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale triplice è stata dell'1,4% nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4% di metformina più sulfanilurea in duplice terapia. L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1% della terapia con sola insulina.

In uno studio controllato con placebo della durata di un anno nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, si è verificato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5 % dei pazienti trattati con placebo.

³ In un'analisi retrospettiva dei dati ricavati da un gruppo di 42 studi clinici a breve termine, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, ovvero 2,00% verso 1,53% rispetto ai comparatori attivi combinati e a placebo [hazard ratio (HR) 1,30(intervallo di confidenza (CI) al 95 %: 1,004 – 1,69)]. Tale rischio è risultato maggiore quando rosiglitazone veniva aggiunto a pazienti già in terapia con insulina e in pazienti che ricevevano nitrati per cardiopatia ischemica già nota. In un aggiornamento di questa analisi retrospettiva comprensivo di 10 ulteriori studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma che non erano disponibili al tempo dell'analisi iniziale, l'incidenza globale degli eventi tipicamente associati all'ischemia miocardica non risultava statisticamente diversa per rosiglitazone con dieta 2,21% verso combinazioni di principi attivi e placebo 2,08%. [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. Nei risultati degli studi cardiovascolari prospettici (follow-up medio di 5,5 anni) gli endpoint primari di morte cardiovascolare o ospedalizzazione erano simili tra rosiglitazone e gli altri confronti attivi [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)] Altri due studi clinici prospettici, controllati, randomizzati e a lungo termine (9620 pazienti, durata media dello studio >3 anni), che hanno confrontato rosiglitazone con altri antidiabetici orali in commercio o con placebo, non hanno né confermato né escluso questo potenziale rischio di ischemia cardiaca. Complessivamente, i dati disponibili sul rischio di ischemia cardiaca non sono conclusivi.

⁴ Studi a lungo termine mostrano un incremento dell'incidenza di fratture ossee nei pazienti, particolarmente pazienti di sesso femminile, che assumono rosiglitazone. In uno studio in monoterapia, l'incidenza nelle pazienti di sesso femminile è stata di 9,3%, (2,7 pazienti su 100 anni paziente) verso 5,1%, (1,5 pazienti su 100 anni paziente) per metformina o 3,5%, (1,3 pazienti su 100 anni paziente) per glibenclamide. In un altro studio a lungo termine si è riscontrato un aumento dell'incidenza di fratture per soggetti nel gruppo in trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo [8,3% vs 5,3%, Rapporto di rischio 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Il rischio di fratture sembra essere più elevato nelle donne rispetto al controllo [11,5% vs 6,3%, Rapporto di rischio 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], che nei maschi rispetto al controllo [5,3% vs 4,3%, Rapporto di rischio 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. Ulteriori dati sono necessari per determinare l'eventuale incremento di fratture nei maschi dopo più lunghi periodi di follow-up.. La maggior parte delle fratture sono riscontrate a carico degli arti superiori e distali inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi correlati al fegato ed al sistema biliare è risultata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

Dati successivi all'immissione in commercio.

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio con rosigitazione.

Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)	
reazione anafilattica	Molto raro
Patologie dell'occhio	
edema maculare	Raro
Patologie cardiache	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
Patologie epatobiliari	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici ⁵	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

⁵ Sono stati segnalati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. In casi molto rari è stato segnalato un esito fatale.

Metformina

Dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

In Tabella 3 sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono determinate sulla base delle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto disponibile in EU per la metformina.

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con metformina identificate da dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

Reazioni avverse	Frequenze
Patologie gastrointestinali	
sintomi gastrointestinali ⁶	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
acidosi lattica	Molto raro
carenza di vitamina B12 ⁷	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	
sapore metallico	Comune
Patologie epatobiliari	
disturbi della funzionalità epatica	Molto raro
epatite	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
orticaria	Molto raro
eritema	Molto raro
prurito	Molto raro

⁶Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

⁷Il trattamento per lungo tempo con metformina è stato associato ad una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12, che molto raramente può portare in una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad esempio anemia megaloblastica).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con AVANDAMET.

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio di rosiglitazone nell'uomo. Negli studi clinici in volontari, il rosiglitazone è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è risultato ben tollerato.

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Nel caso si verifichi un sovradosaggio, si raccomanda di instaurare il trattamento di supporto adeguato, come suggerito dalle condizioni cliniche del paziente. Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi, comunque il rosiglitazone, essendo altamente legato alle proteine, non può essere eliminato per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di medicinali ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD03

AVANDAMET è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, un componente della classe dei tiazolidinedioni e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo la resistenza all'insulina e le biguanidi agiscono principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Rosiglitazone

Il rosiglitazone è un agonista selettivo del recettore nucleare PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci ipoglicemizzanti della classe dei tiazolidinedioni. Il rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di: tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

L'attività ipoglicemizzante di rosiglitazone è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosiglitazone ha preservato la funzionalità delle cellule β , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosiglitazone non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR γ umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

Negli studi clinici l'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato a riduzione del glucosio sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. In studi finalizzati ad approfondire il meccanismo d'azione si è dimostrato che l'aumento di peso era principalmente dovuto ad aumento del grasso sottocutaneo con diminuzione del grasso viscerale ed intraepatico.

In accordo con il meccanismo d'azione rosiglitazone, in combinazione con metformina, ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule β pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato ad una significativa diminuzione degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia combinata di rosiglitazone con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno in terapia orale duplice con metformina ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

"ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) è uno studio controllato multicentrico, in doppio cieco della durata di 4-6 anni (durata mediana di 4 anni), in cui il trattamento con rosiglitazone alle dosi da 4 a 8 mg/die è stato confrontato con metformina (da 500 mg a 2000 mg/die) e glibenclamide

(da 2,5 a 15 mg/die) in 4351 pazienti naive al trattamento farmacologico con diagnosi recente (≤ 3 anni) di diabete di tipo 2. Il trattamento con rosiglitazone ha ridotto significativamente il rischio di raggiungere il fallimento della monoterapia (FPG $> 10,0$ mmol/L) del 63% rispetto a glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e del 32% rispetto a metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante il corso dello studio (fino a 72 settimane di trattamento). Questo si traduce in una incidenza cumulativa del 10,3% del fallimento della terapia per rosiglitazone, del 14,8% per metformina e del 23,3% per glibenclamide di pazienti trattati. Complessivamente, il 43%, il 47%, e il 42% dei soggetti rispettivamente trattati con rosiglitazone, glibenclamide e metformina sono usciti dallo studio per ragioni diverse dal fallimento della monoterapia. L'impatto di queste osservazioni nella progressione della malattia o sui risultati microvascolari o macrovascolari non è stato determinato (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, gli eventi avversi osservati sono coerenti con il profilo degli eventi avversi già noti dei trattamenti in uso, incluso l'aumento di peso con rosiglitazone. E' stato osservato un aumento di incidenza di fratture ossee nelle donne che assumono rosiglitazone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)."

Lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) è uno studio allargato (4447 soggetti), "in aperto", prospettico, controllato (media follow-up 5,5 anni) nel quale i pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina o sulfanilurea sono stati randomizzati ad associare rosiglitazone o metformina o sulfanilurea. La durata media del diabete in questi pazienti era di circa 7 anni. L'endpoint primario aggiudicato era l'ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (che includono ospedalizzazione per infarto) o morte cardiovascolare. Le dosi medie alla fine del trattamento randomizzato sono mostrate nella tabella seguente:

Trattamento randomizzato†	Dose media (DS) alla fine del trattamento randomizzato
Rosiglitazone (o SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurea (background metformina)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformina (background sulfanilurea)	1995,5 (682,6) mg

*Simili dosi effettive relative (approssimativamente mezza dose massima) per altre sulfaniluree (glibenclamide e glicazide).

†Pazienti che assumevano il trattamento designato come randomizzato in combinazione con il corretto trattamento di background a con i dati disponibili.

Non sono state osservate differenze nel numero di eventi aggiudicati come endpoint primari per rosiglitazone (321/2220) verso l'attivo di controllo (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), incontrando i criteri pre-definiti di non inferiorità di 1,20 (non inferiorità $p=0,02$). Gli HR e CI per gli endpoint chiave secondari erano: tutte le cause di morte (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio, stroke) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), morte cardiovascolare (HR 0,84, CI 0,59-1,18), infarto miocardico acuto (HR 1,14, CI 0,80-1,63) e stroke (HR 0,72, CI 0,49-1,06). In un sottostudio a 18 mesi, add-on di rosiglitazone in terapia duplice è risultato non inferiore alla combinazione di sulfanilurea + metformina per abbassare HbA1c. Nell'analisi finale a 5 anni, è stata registrata una riduzione media rispetto al basale di HbA1c dello 0,14% per pazienti con rosiglitazone aggiunto a metformina verso un aumento dello 0,17% per pazienti che assumevano sulfanilurea aggiunta a metformina durante il trattamento con terapia in combinazione duplice randomizzata ($p<0,0001$ tra i trattamenti). E' stata registrata una riduzione media di HbA1c dello 0,24% per pazienti che prendevano rosiglitazone aggiunto a sulfanilurea, verso una riduzione di HbA1c dello 0,10% per pazienti che prendevano metformina aggiunta a sulfanilurea, ($p=0,0083$ tra i trattamenti). Ci sono stati significativi aumenti di scompenso cardiaco (fatali e non fatali) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) e fratture ossee (Rapporto di Rischio 1,57, CI 1,26-1,97) nel gruppo di trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Un totale di 564 pazienti, corrispondenti al 12,3% dei pazienti del gruppo rosiglitazone e al 13% dei pazienti di controllo sono stati ritirati dal follow-up cardiovascolare, questi rappresentano il 7,2% dei pazienti anno persi per eventi cardiovascolari ed il 2% di pazienti anno persi per tutte le cause di mortalità.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia.

La metformina può agire mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare del glicogeno mediante la glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di LDLc e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000anni-paziente, $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

AVANDAMET

Assorbimento

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra le caratteristiche di assorbimento di rosiglitazone e metformina rilasciati dalla compressa di AVANDAMET e quelle ottenute dalle compresse di rosiglitazone maleato e metformina cloridrato, rispettivamente.

Il cibo non ha avuto effetto sulla AUC di rosiglitazone o metformina quando AVANDAMET è stato somministrato a volontari sani. Dopo il pasto, la C_{max} era inferiore (22% rosiglitazone e 15% metformina) e la t_{max} ritardata (di circa 1,5 h per rosiglitazone e 0,5 h per metformina). Questo effetto del cibo non viene considerato clinicamente significativo.

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 h dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della C_{max} (circa 20-28%) e un ritardo della t_{max} (circa 1,75 h) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 l nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

Metabolismo

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non implica dubbi sulla sicurezza di impiego nella specifica popolazione da trattare oppure in particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato.

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, c'è una bassa probabilità di significative interazioni metaboliche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P450. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 h. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inatteso accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. La principale via di escrezione è quella urinaria con circa due terzi della dose che vengono eliminati con tale via, mentre l'eliminazione fecale contribuisce per circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 h, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

Popolazioni speciali

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatrici tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la C_{max} e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosiglitazone in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la t_{max} viene raggiunta in 2,5 h. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 h e generalmente sono inferiori a 1 microgrammi/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato, anche alle dosi massime, i 4 microgrammi/ml. Il cibo diminuisce il grado di assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, si è osservato: una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% della AUC ed un aumento di 35 min. del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta circa allo stesso tempo. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento secondario di distribuzione. Il Volume di distribuzione medio è risultato variabile tra 63 e 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è >400 ml/min, il che indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 h. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi presenti nella combinazione di AVANDAMET. I dati di seguito riportati sono risultanti dagli studi realizzati con rosiglitazone o metformina presi individualmente.

Rosiglitazone

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidinedioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedie ed avanzate della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Inoltre, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad un dosaggio 200 volte superiore a quello farmacologicamente attivo ha aumentato la quantità di tumori al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi a vita di cancerogenesi di rosiglitazone in due specie di roditori.

Metformina

Gli studi non-clinici con metformina non rivelano particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi farmacologici di sicurezza convenzionali, tossicità per dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio monoidrato
Povidone (E1201)
Magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PVdC/alluminio). Confezioni da 28, 56, 112, 336 (3x112) e 360 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2003.

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Ottobre 2008.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 2 mg/500 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come rosiglitazone maleato) e 500 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 390 mg di metformina base libera).

Eccipienti

Ogni compressa contiene lattosio (circa 11 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore rosa pallido, contrassegnate con "gsk" da un lato e "2/500" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVANDAMET è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 particolarmente in quelli sovrappeso:

- che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.
- in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La normale dose iniziale di AVANDAMET è di 4 mg /die di rosiglitazone più 2.000 mg/die di metformina cloridrato.

Il rosiglitazone può essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata di AVANDAMET è di 8 mg di rosiglitazone più 2000 mg di metformina cloridrato .

La dose totale giornaliera di AVANDAMET deve essere suddivisa in due dosi.

Può essere presa in considerazione la titolazione della dose di rosiglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima di trasferire il paziente al trattamento con AVANDAMET.

Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con AVANDAMET.

Assumere AVANDAMET con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina.

Terapia Orale Tripla (rosiglitazone, metformina e sulfanilurea) (vedere paragrafo 4.4)

- pazienti in terapia con metformina e sulfanilurea: quando appropriato AVANDAMET può essere somministrato a partire da 4 mg/die di rosiglitazone con la dose di metformina che sostituisce quella già assunta. Un aumento del componente rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- pazienti in trattamento con terapia orale tripla: quando appropriato AVANDAMET può sostituire le dosi di rosiglitazone e metformina già assunte.

Quando appropriato AVANDAMET, al fine di semplificare il trattamento, può essere usato per sostituire la somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina della terapia orale duplice o tripla già in corso.

Anziani

Si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono AVANDAMET in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione nella funzione renale stessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

AVANDAMET non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini ed adolescenti

AVANDAMET non è raccomandato per l'uso in bambini/adolescenti al di sotto di 18 anni di età dal momento che non sono disponibili dati sulla sua sicurezza ed efficacia in questo gruppo d'età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

AVANDAMET è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al rosiglitazone, alla metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti di insufficienza cardiaca [stadi da I a IV della classificazione New York Heart Association (NYHA)]
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) (vedere paragrafo 4.4)
- patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria
 - recente infarto del miocardio
 - shock
- insufficienza epatica
- intossicazione alcolica acuta, alcolismo (vedere paragrafo 4.4)
- chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico
- insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafo 4.4)
- condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come:
 - disidratazione
 - infezione grave
 - shock
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara, ma grave, che si verifica a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia.

Diagnosi

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori alle 5 millimoli/l ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

Poiché la metformina è escreta dal rene, devono essere verificate con regolarità le concentrazioni della creatinina nel siero:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzione renale
- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli della creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani.

La diminuzione della funzione renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale possa divenire insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antipertensiva o con diuretici oppure quando si inizi un trattamento con FANS.

Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

I tiazolidinedioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosiglitazone può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. AVANDAMET deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

L'impiego di AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con l'insulina può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). La decisione di iniziare AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea deve includere la considerazione di terapie alternative. Si raccomanda un maggior controllo del paziente qualora AVANDAMET venga impiegato soprattutto in associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea.

E' stata segnalata inoltre con maggior frequenza insufficienza cardiaca in pazienti con una storia di insufficienza cardiaca; edema ed insufficienza cardiaca sono stati inoltre riportati più frequentemente in pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Particolare cautela si deve usare nei pazienti di età maggiore di 75 anni a causa della limitata esperienza in tale gruppo di pazienti. Poiché i FANS, l'insulina ed il rosiglitazone sono tutti associati con la ritenzione di liquidi, la somministrazione concomitante di tali farmaci può aumentare il rischio di edema.

Associazione con insulina

Negli studi clinici nei quali rosiglitazone è stato utilizzato in associazione con insulina è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. Sia insulina che rosiglitazone sono entrambi associati a ritenzione di liquidi, e la loro somministrazione contemporanea può accrescere il rischio di edema e può incrementare il rischio di patologie cardiache ischemiche. L'insulina deve essere somministrata a pazienti già in terapia con rosiglitazone solo in casi eccezionali e sotto stretta supervisione del medico.

Ischemia del Miocardio

Un'analisi retrospettiva su un pool di 42 studi clinici a breve termine indica che il trattamento con rosiglitazone può essere associato ad un incrementato rischio di eventi ischemici del miocardio. Comunque, complessivamente, i dati disponibili sul rischio di eventi ischemici sono inconcludenti (vedere paragrafo 4.8.). Ci sono limitati dati provenienti da studi clinici in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. Pertanto, a titolo di precauzione, non è raccomandato l'uso del rosiglitazone in questi pazienti, in particolare quelli con sintomi da ischemia miocardica.

Sindrome Coronarica Acuta (ACS)

I pazienti con ACS non sono stati valutati negli studi clinici controllati con rosiglitazone. Alla luce di un possibile sviluppo di insufficienza cardiaca in tali soggetti, la terapia con rosiglitazone non deve essere iniziata in pazienti con evento coronarico acuto e deve essere interrotta durante la fase acuta dell'evento stesso (vedere paragrafo 4.3).

Monitoraggio della funzione epatica

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione di rosiglitazone vi sono state rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosiglitazone in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici ($ALT > 2,5$ volte il limite normale superiore). Pertanto, in tutti i pazienti, gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con AVANDAMET e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. La terapia con AVANDAMET non deve essere iniziata in pazienti con innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici ($ALT > 2,5$ volte il limite superiore del valore normale) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica. Se i livelli di ALT sono aumentati di oltre 3 volte rispetto i limiti superiori della norma durante la terapia con AVANDAMET, gli enzimi epatici devono essere riverificati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono superiori di 3 volte rispetto ai valori massimi della norma, la terapia deve essere interrotta. Qualora il paziente sviluppi sintomi suggestivi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare la terapia con AVANDAMET deve essere guidata dalla valutazione clinica fino a che non sono disponibili i risultati delle analisi di laboratorio. Se si osserva ittero, la terapia deve essere interrotta.

Disturbi oculari

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Aumento di peso

Negli studi clinici con rosiglitazone è stato osservato aumento di peso correlato alla dose che risultava essere maggiore in caso di combinazione con insulina. Pertanto il peso deve essere controllato attentamente, tenuto conto del fatto che esso può essere dovuto a ritenzione di liquidi che, a sua volta, può essere associata ad insufficienza cardiaca.

Anemia

Il trattamento con rosiglitazone è associato ad una riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti che presentino bassi livelli di emoglobina prima di iniziare la terapia, sussiste un rischio maggiore di anemia durante il trattamento con AVANDAMET.

Ipoglicemia

I pazienti trattati con AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose. Un maggior controllo del paziente e una riduzione di dosaggio del farmaco associato possono essere necessari.

Chirurgia

Poiché AVANDAMET contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

Patologie ossee

Studi a lungo termine dimostrano un aumento dell'incidenza delle fratture ossee nei pazienti, particolarmente nelle donne che assumono rosiglitazone (vedere paragrafo 4.8.). La maggior parte delle fratture interessa gli arti superiori e gli arti inferiori distali. Nelle donne l'aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e persiste nel trattamento a lungo termine. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

Altre precauzioni

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in condizioni di pre-menopausa. Sebbene negli studi pre-clinici sia stato osservato uno sbilanciamento ormonale (vedere paragrafo 5.3), non sono stati osservati effetti indesiderati significativi associati con i disturbi mestruali. Come conseguenza di una migliorata sensibilità all'insulina si può osservare una ripresa dell'ovulazione in pazienti anovulatorie in seguito alla resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8, a causa dell'effetto sulla farmacocinetica del rosiglitazone (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) a causa dell'effetto sulla farmacocinetica della metformina (vedere paragrafo 4.5). Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di AVANDAMET nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete.

Tutti i pazienti devono proseguire la loro dieta con distribuzione regolare dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti sovrappeso devono proseguire la loro dieta con ridotto apporto calorico.

Devono essere eseguiti con regolarità i normali esami di laboratorio per il controllo del diabete.

AVANDAMET compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione con AVANDAMET, tuttavia l'impiego concomitante di altri principi attivi in pazienti durante gli studi clinici e nell'esteso impiego clinico non ha dato luogo ad alcuna interazione inattesa. I dati seguenti riflettono l'informazione disponibile sui singoli principi attivi (rosiglitazone e metformina).

La presenza del principio attivo metformina in AVANDAMET è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcool o di prodotti medicinali contenenti alcool.

I medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina competendo con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su 7 volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata come 400 mg due volte al giorno, aumenta l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) di un 50% e la C_{max} di un 81%. Pertanto, si deve prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete durante la co-somministrazione di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è principalmente metabolizzato dal sistema enzimatico CYP2C8 mentre il CYP2C9 rappresenta solo una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non si attendono interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori del sistema enzimatico CYP2C9.

La somministrazione concomitante di rosiglitazone con i farmaci ipoglicemizzanti orali glibenclamide ed acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

A seguito di somministrazione concomitante con rosiglitazone non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con digossina, con il substrato del CYP2C9 warfarin, con i substrati del CYP3A4 nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina ed il rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

Associazioni di farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi (somministrati sia per via sistemica che per vie locali), i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. I pazienti ne devono essere informati e devono essere effettuati con maggiore frequenza i controlli del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati da studi preclinici o dall'esposizione clinica ad AVANDAMET durante la gravidanza o l'allattamento.

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pertanto, AVANDAMET non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza oppure se la gravidanza si verifica, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto a meno che il beneficio atteso per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Sia il rosiglitazone che la metformina sono stati trovati nel latte di animali da esperimento. Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il bambino al prodotto medicinale. Pertanto AVANDAMET non deve essere usato in donne che stiano allattando al seno (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AVANDAMET non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse per ciascun componente di AVANDAMET. Una reazione avversa viene elencata per l'associazione a dose fissa solo se non è già stata riportata per uno dei due componenti di AVANDAMET o se si è verificata con frequenza più alta di quanto riportato per un singolo componente.

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) e molto rara ($<1/10.000$ inclusi casi isolati).

AVANDAMET

I dati provenienti da studi in doppio cieco confermano che il profilo di tollerabilità della somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina è simile a quello del profilo combinato delle reazioni avverse dei due farmaci. I dati disponibili per AVANDAMET sono in linea con questo profilo combinato di tollerabilità.

Dati derivanti da studi clinici (aggiunta dell'insulina alla terapia stabilizzata con AVANDAMET)

In un singolo studio (n = 322) dove l'insulina era stata aggiunta ai pazienti già stabilizzati con AVANDAMET nessun nuovo evento avverso è stato osservato oltre a quelli già definiti sia per AVANDAMET che per le terapie di combinazione con rosiglitazone.

Tuttavia, il rischio di eventi avversi correlati alla ritenzione dei liquidi e l'ipoglicemia vengono aumentati quando AVANDAMET viene impiegato in associazione all'insulina.

Rosiglitazone

Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente.

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in una revisione di vari studi clinici che hanno coinvolto oltre 5000 pazienti trattati con rosiglitazone. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosiglitazone in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati provenienti da studi clinici con rosiglitazone.

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento		
	Rosiglitazone in monoterapia	Rosiglitazone con metformina	Rosiglitazone con metformina e sulfonilurea
Patologie del sistema emolinfopoietico			
anemia	Comune	Comune	Comune
granulocitopenia			Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
ipercolesterolemia ¹	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		
iperlipemia	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		
ipoglicemia		Comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso			
capogiro*		Comune	
cefalea*			Comune
Patologie cardiache			
insufficienza cardiaca ²		Comune	Comune
ischemia cardiaca ^{3*}	Comune	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali			
stipsi	Comune	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
fratture ossee ⁴	Comune	Comune	
mialgia*			Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
edema	Comune	Comune	Molto comune

*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

¹ E' stata riportata ipercolesterolemia in una percentuale fino a 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

² Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfanilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale tripla è stata dell'1,4% nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4% di metformina più sulfanilurea in duplice terapia. L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1% della terapia con sola insulina. In uno studio controllato con placebo della durata di un anno nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, si è verificato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5 % dei pazienti trattati con placebo.

³ In un'analisi retrospettiva dei dati ricavati da un gruppo di 42 studi clinici a breve termine, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, ovvero 2,00% verso 1,53% rispetto ai comparatori attivi combinati e a placebo [hazard ratio (HR) 1,30(intervallo di confidenza (CI) al 95 %: 1,004 – 1,69)]. Tale rischio è risultato maggiore quando rosiglitazone veniva aggiunto a pazienti già in terapia con insulina e in pazienti che ricevevano nitrati per cardiopatia ischemica già nota. In un aggiornamento di questa analisi retrospettiva comprensivo di 10 ulteriori studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma che non erano disponibili al tempo dell'analisi iniziale, l'incidenza globale degli eventi tipicamente associati all'ischemia miocardica non risultava statisticamente diversa per rosiglitazone con dieta 2,21% verso combinazioni di principi attivi e placebo 2,08%. [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. Nei risultati degli studi cardiovascolari prospettici (follow-up medio di 5,5 anni) gli endpoint primari di morte cardiovascolare o ospedalizzazione erano simili tra rosiglitazone e gli altri confronti attivi [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. Altri due studi clinici prospettici, controllati, randomizzati e a lungo termine (9620 pazienti, durata media dello studio >3 anni), che hanno confrontato rosiglitazone con altri antidiabetici orali in commercio o con placebo, non hanno né confermato né escluso questo potenziale rischio di ischemia cardiaca. Complessivamente, i dati disponibili sul rischio di ischemia cardiaca non sono conclusivi.

⁴ Studi a lungo termine mostrano un incremento dell'incidenza di fratture ossee nei pazienti, particolarmente pazienti di sesso femminile, che assumono rosiglitazone. In uno studio in monoterapia, l'incidenza nelle pazienti di sesso femminile è stata di 9,3%, (2,7 pazienti su 100 anni paziente) verso 5,1%, (1,5 pazienti su 100 anni paziente) per metformina o 3,5%, (1,3 pazienti su 100 anni paziente) per glibenclamide. In un altro studio a lungo termine si è riscontrato un aumento dell'incidenza di fratture per soggetti nel gruppo in trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo [8,3% vs 5,3%, Rapporto di rischio 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Il rischio di fratture sembra essere più elevato nelle donne rispetto al controllo [11,5% vs 6,3%, Rapporto di rischio 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], che nei maschi rispetto al controllo [5,3% vs 4,3%, Rapporto di rischio 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. Ulteriori dati sono necessari per determinare l'eventuale incremento di fratture nei maschi dopo più lunghi periodi di follow-up.. La maggior parte delle fratture sono riscontrate a carico degli arti superiori e distali inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi correlati al fegato ed al sistema biliare è risultata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

Dati successivi all'immissione in commercio.

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosigitazone.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio con rosigitazone.

Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)	
reazione anafilattica	Molto raro
Patologie dell'occhio	
edema maculare	Raro
Patologie cardiache	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
Patologie epatobiliari	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici ⁵	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

⁵Sono stati segnalati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. In casi molto rari è stato segnalato un esito fatale.

Metformina

Dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

In Tabella 3 sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono determinate sulla base delle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto disponibile in EU per la metformina.

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con metformina identificate da dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

Reazioni avverse	Frequenze
Patologie gastrointestinali	
sintomi gastrointestinali ⁶	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
acidosi lattica	Molto raro
carenza di vitamina B12 ⁷	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	
sapore metallico	Comune
Patologie epatobiliari	
disturbi della funzionalità epatica	Molto raro
epatite	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
orticaria	Molto raro
eritema	Molto raro
prurito	Molto raro

⁶ Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

⁷ Il trattamento per lungo tempo con metformina è stato associato ad una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12, che molto raramente può portare in una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad esempio anemia megaloblastica).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con AVANDAMET.

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio di rosiglitazone nell'uomo. Negli studi clinici in volontari, il rosiglitazone è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è risultato ben tollerato.

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Nel caso si verifichi un sovradosaggio, si raccomanda di instaurare il trattamento di supporto adeguato, come suggerito dalle condizioni cliniche del paziente. Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi, comunque il rosiglitazone, essendo altamente legato alle proteine, non può essere eliminato per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD03

AVANDAMET è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone

maleato, un componente della classe dei tiazolidinedioni e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo la resistenza all'insulina e le biguanidi agiscono principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Rosiglitazone

Il rosiglitazone è un agonista selettivo del recettore nucleare PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci ipoglicemizzanti della classe dei tiazolidinedioni. Il rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di: tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

L'attività ipoglicemizzante di rosiglitazone è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosiglitazone ha preservato la funzionalità delle cellule β , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosiglitazone non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR γ umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

Negli studi clinici l'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato a riduzione del glucosio sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. In studi finalizzati ad approfondire il meccanismo d'azione si è dimostrato che l'aumento di peso era principalmente dovuto ad aumento del grasso sottocutaneo con diminuzione del grasso viscerale ed intraepatico.

In accordo con il meccanismo d'azione rosiglitazone, in combinazione con metformina, ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule β pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato ad una significativa diminuzione degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia combinata di rosiglitazone con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno in terapia orale duplice con metformina ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

"ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) è uno studio controllato multicentrico, in doppio cieco della durata di 4-6 anni (durata mediana di 4 anni), in cui il trattamento con rosiglitazone alle dosi da 4 a 8 mg/die è stato confrontato con metformina (da 500 mg a 2000 mg/die) e glibenclamide (da 2,5 a 15 mg/die) in 4351 pazienti naive al trattamento farmacologico con diagnosi recente (≤ 3 anni) di diabete di tipo 2. Il trattamento con rosiglitazone ha ridotto significativamente il rischio di

raggiungere il fallimento della monoterapia (FPG>10,0 mmol/L) del 63% rispetto a glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e del 32% rispetto a metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante il corso dello studio (fino a 72 settimane di trattamento). Questo si traduce in una incidenza cumulativa del 10,3% del fallimento della terapia per rosiglitazone, del 14,8% per metformina e del 23,3% per glibenclamide di pazienti trattati. Complessivamente, il 43%, il 47%, e il 42% dei soggetti rispettivamente trattati con rosiglitazone, glibenclamide e metformina sono usciti dallo studio per ragioni diverse dal fallimento della monoterapia. L'impatto di queste osservazioni nella progressione della malattia o sui risultati microvascolari o macrovascolari non è stato determinato (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, gli eventi avversi osservati sono coerenti con il profilo degli eventi avversi già noti dei trattamenti in uso, incluso l'aumento di peso con rosiglitazone. E' stato osservato un aumento di incidenza di fratture ossee nelle donne che assumono rosiglitazone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)."

Lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) è uno studio allargato (4447 soggetti), "in aperto", prospettico, controllato (media follow-up 5,5 anni) nel quale i pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina o sulfanilurea sono stati randomizzati ad associare rosiglitazone o metformina o sulfanilurea. La durata media del diabete in questi pazienti era di circa 7 anni. L'endpoint primario aggiudicato era l'ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (che includono ospedalizzazione per infarto) o morte cardiovascolare. Le dosi medie alla fine del trattamento randomizzato sono mostrate nella tabella seguente:

Trattamento randomizzato†	Dose media (DS) alla fine del trattamento randomizzato
Rosiglitazone (o SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurea (background metformina)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformina (background sulfanilurea)	1995,5 (682,6) mg

*Simili dosi effettive relative (approssimativamente mezza dose massima) per altre sulfaniluree (glibenclamide e glicazide).

†Pazienti che assumevano il trattamento designato come randomizzato in combinazione con il corretto trattamento di background e con i dati disponibili.

Non sono state osservate differenze nel numero di eventi aggiudicati come endpoint primari per rosiglitazone (321/2220) verso l'attivo di controllo (323/2227) (HR0,99, CI 0,85-1,16), incontrando i criteri pre-definiti di non inferiorità di 1,20 (non inferiorità $p=0,02$). Gli HR e CI per gli endpoint chiave secondari erano: tutte le cause di morte (HR0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio, stroke) (HR0,93, CI 0,74-1,15), morte cardiovascolare (HR0,84, CI 0,59-1,18), infarto miocardico acuto (HR 1,14, CI 0,80-1,63) e stroke (HR 0,72, CI 0,49-1,06). In un sottostudio a 18 mesi, add-on di rosiglitazone in terapia duplice è risultato non inferiore alla combinazione di sulfanilurea + metformina per abbassare HbA1c. Nell'analisi finale a 5 anni, è stata registrata una riduzione media rispetto al basale di HbA1c dello 0,14% per pazienti con rosiglitazone aggiunto a metformina verso un aumento dello 0,17% per pazienti che assumevano sulfanilurea aggiunta a metformina durante il trattamento con terapia in combinazione duplice randomizzata ($p<0,0001$ tra i trattamenti). E' stata registrata una riduzione media di HbA1c dello 0,24% per pazienti che prendevano rosiglitazone aggiunto a sulfanilurea, verso una riduzione di HbA1c dello 0,10% per pazienti che prendevano metformina aggiunta a sulfanilurea, ($p=0,0083$ tra i trattamenti). Ci sono stati significativi aumenti di scompenso cardiaco (fatali e non fatali) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) e fratture ossee (Rapporto di Rischio 1,57, CI 1,26-1,97) nel gruppo di trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Un totale di 564 pazienti, corrispondenti al 12,3% dei pazienti del gruppo rosiglitazone e al 13% dei pazienti di controllo sono stati ritirati dal follow-up cardiovascolare, questi rappresentano il 7,2% dei pazienti anno persi per eventi cardiovascolari ed il 2% di pazienti anno persi per tutte le cause di mortalità.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia.

La metformina può agire mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare del glicogeno mediante la glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di LDLc e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

AVANDAMET

Assorbimento

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra le caratteristiche di assorbimento di rosiglitazone e metformina rilasciati dalla compressa di AVANDAMET e quelle ottenute dalle compresse di rosiglitazone maleato e metformina cloridrato, rispettivamente.

Il cibo non ha avuto effetto sulla AUC di rosiglitazone o metformina quando AVANDAMET è stato somministrato a volontari sani. Dopo il pasto, la C_{max} era inferiore (22% rosiglitazone e 15% metformina) e la t_{max} ritardata (di circa 1,5 h per rosiglitazone e 0,5 h per metformina). Questo effetto del cibo non viene considerato clinicamente significativo.

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 h dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della C_{max} (circa 20-28%) e un

ritardo della $t_{\max}$ (circa 1,75 h) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 l nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

Metabolismo

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non implica dubbi sulla sicurezza di impiego nella specifica popolazione da trattare oppure in particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato. Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, c'è una bassa probabilità di significative interazioni metaboliche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P450. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 h. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inatteso accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. La principale via di escrezione è quella urinaria con circa due terzi della dose che vengono eliminati con tale via, mentre l'eliminazione fecale contribuisce per circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 h, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

Popolazioni speciali

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatrici tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la $C_{\max}$ e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più

elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosiglitazone in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la t_{max} viene raggiunta in 2,5 h. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 h e generalmente sono inferiori a 1 microgrammi/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato, anche alle dosi massime, i 4 microgrammi/ml.

Il cibo diminuisce il grado di assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, si è osservato: una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% della AUC ed un aumento di 35 min. del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta circa allo stesso tempo. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento secondario di distribuzione. Il Volume di distribuzione medio è risultato variabile tra 63 e 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è >400 ml/min, il che indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 h. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi presenti nella combinazione di AVANDAMET. I dati di seguito riportati sono risultanti dagli studi realizzati con rosiglitazone o metformina presi individualmente.

Rosiglitazone

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidinedioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedie ed avanzate della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello

sviluppo fetale. Inoltre, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad un dosaggio 200 volte superiore a quello farmacologicamente attivo ha aumentato la quantità di tumori al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi a vita di cancerogenesi di rosiglitazone in due specie di roditori.

Metformina

Gli studi non-clinici con metformina non rivelano particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi farmacologici di sicurezza convenzionali, tossicità per dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio monoidrato
Povidone (E1201)
Magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PVdC/alluminio). Confezioni da 28, 56, 112, 336 (3x112) e 360 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2003
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come rosiglitazone maleato) e 1.000 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 780 mg di metformina base libera).

Eccipienti

Ogni compressa contiene lattosio (circa 11 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore giallo, contrassegnate con "gsk" da un lato e "2/1000" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVANDAMET è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 particolarmente in quelli sovrappeso:

- che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.
- in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per l'attuazione dei differenti regimi posologici, AVANDAMET è disponibile nei dosaggi appropriati.

La normale dose iniziale di AVANDAMET è di 4 mg/die di rosiglitazone più 2.000 mg/die di metformina cloridrato.

Il rosiglitazone può essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata di AVANDAMET è di 8 mg di rosiglitazone più 2.000 mg di metformina cloridrato.

La dose totale giornaliera di AVANDAMET deve essere suddivisa in due dosi.

Può essere presa in considerazione la titolazione della dose di rosiglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima di trasferire il paziente al trattamento con AVANDAMET.

Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con AVANDAMET.

Assumere AVANDAMET con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina.

Terapia Orale Tripla (rosiglitazone, metformina e sulfanilurea) (vedere paragrafo 4.4)

- pazienti in terapia con metformina e sulfanilurea: quando appropriato AVANDAMET può essere somministrato a partire da 4 mg/die di rosiglitazone con la dose di metformina che sostituisce quella già assunta. Un aumento del componente rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- pazienti in trattamento con terapia orale tripla: quando appropriato AVANDAMET può sostituire le dosi di rosiglitazone e metformina già assunte.

Quando appropriato AVANDAMET, al fine di semplificare il trattamento, può essere usato per sostituire la somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina della terapia orale duplice o tripla già in corso.

Anziani

Si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono AVANDAMET in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione nella funzione renale stessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

AVANDAMET non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini ed adolescenti

AVANDAMET non è raccomandato per l'uso in bambini/adolescenti al di sotto di 18 anni di età dal momento che non sono disponibili dati sulla sua sicurezza ed efficacia in questo gruppo d'età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

AVANDAMET è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al rosiglitazone, alla metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti di insufficienza cardiaca [stadi da I a IV della classificazione New York Heart Association (NYHA)]
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) (vedere paragrafo 4.4)
- patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria
 - recente infarto del miocardio
 - shock
- insufficienza epatica
- intossicazione alcolica acuta, alcolismo (vedere paragrafo 4.4)
- chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico
- insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafo 4.4)
- condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come:
 - disidratazione
 - infezione grave
 - shock
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara, ma grave, che si verifica a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia.

Diagnosi:

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori alle 5 millimoli/l ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

Poiché la metformina è escreta dal rene, devono essere verificate con regolarità le concentrazioni della creatinina nel siero:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzione renale
- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli della creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani.

La diminuzione della funzione renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale possa divenire insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antipertensiva o con diuretici oppure quando si inizi un trattamento con FANS.

Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

I tiazolidinedioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosiglitazone può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. AVANDAMET deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

L'impiego di AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con l'insulina può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). La decisione di iniziare AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea deve includere la considerazione di terapie alternative. Si raccomanda un maggior controllo del paziente qualora AVANDAMET venga impiegato soprattutto in associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea.

E' stata segnalata inoltre con maggior frequenza insufficienza cardiaca in pazienti con una storia di insufficienza cardiaca; edema ed insufficienza cardiaca sono stati inoltre riportati più frequentemente in pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Particolare cautela si deve usare nei pazienti di età maggiore di 75 anni a causa della limitata esperienza in tale gruppo di pazienti. Poiché i FANS, l'insulina ed il rosiglitazone sono tutti associati con la ritenzione di liquidi, la somministrazione concomitante di tali farmaci può aumentare il rischio di edema.

Associazione con insulina

Negli studi clinici nei quali rosiglitazone è stato utilizzato in associazione con insulina è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. Sia insulina che rosiglitazone sono entrambi associati a ritenzione di liquidi, e la loro somministrazione contemporanea può accrescere il rischio di edema e può incrementare il rischio di patologie cardiache ischemiche. L'insulina deve essere somministrata a pazienti già in terapia con rosiglitazone solo in casi eccezionali e sotto stretta supervisione del medico.

Ischemia del Miocardio

Un'analisi retrospettiva su un pool di 42 studi clinici a breve termine indica che il trattamento con rosiglitazone può essere associato ad un incrementato rischio di eventi ischemici del miocardio. Comunque, complessivamente, i dati disponibili sul rischio di eventi ischemici sono inconcludenti (vedere paragrafo 4.8.). Ci sono limitati dati provenienti da studi clinici in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. Pertanto, a titolo di precauzione, non è raccomandato l'uso del rosiglitazone in questi pazienti, in particolare quelli con sintomi da ischemia miocardica.

Sindrome Coronarica Acuta (ACS)

I pazienti con ACS non sono stati valutati negli studi clinici controllati con rosiglitazone. Alla luce di un possibile sviluppo di insufficienza cardiaca in tali soggetti, la terapia con rosiglitazone non deve essere iniziata in pazienti con evento coronarico acuto e deve essere interrotta durante la fase acuta dell'evento stesso (vedere paragrafo 4.3).

Monitoraggio della funzione epatica

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione di rosiglitazone vi sono state rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosiglitazone in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici ($ALT > 2,5$ volte il limite normale superiore). Pertanto, in tutti i pazienti, gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con AVANDAMET e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. La terapia con AVANDAMET non deve essere iniziata in pazienti con innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici ($ALT > 2,5$ volte il limite superiore del valore normale) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica. Se i livelli di ALT sono aumentati di oltre 3 volte rispetto i limiti superiori della norma durante la terapia con AVANDAMET, gli enzimi epatici devono essere riverificati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono superiori di 3 volte rispetto ai valori massimi della norma, la terapia deve essere interrotta. Qualora il paziente sviluppi sintomi suggestivi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare la terapia con AVANDAMET deve essere guidata dalla valutazione clinica fino a che non sono disponibili i risultati delle analisi di laboratorio. Se si osserva ittero, la terapia deve essere interrotta.

Disturbi oculari

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Aumento di peso

Negli studi clinici con rosiglitazone è stato osservato aumento di peso correlato alla dose che risultava essere maggiore in caso di combinazione con insulina. Pertanto il peso deve essere controllato attentamente, tenuto conto del fatto che esso può essere dovuto a ritenzione di liquidi che, a sua volta, può essere associata ad insufficienza cardiaca.

Anemia

Il trattamento con rosiglitazone è associato ad una riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti che presentino bassi livelli di emoglobina prima di iniziare la terapia, sussiste un rischio maggiore di anemia durante il trattamento con AVANDAMET.

Ipoglicemia

I pazienti trattati con AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose. Un maggior controllo del paziente e una riduzione di dosaggio del farmaco associato possono essere necessari.

Chirurgia

Poiché AVANDAMET contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

Patologie ossee

Studi a lungo termine dimostrano un aumento dell'incidenza delle fratture ossee nei pazienti, particolarmente nelle donne che assumono rosiglitazone (vedere paragrafo 4.8.). La maggior parte delle fratture interessa gli arti superiori e gli arti inferiori distali. Nelle donne l'aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e persiste nel trattamento a lungo termine. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

Altre precauzioni

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in condizioni di pre-menopausa. Sebbene negli studi pre-clinici sia stato osservato uno sbilanciamento ormonale (vedere paragrafo 5.3), non sono stati osservati effetti indesiderati significativi associati con i disturbi mestruali. Come conseguenza di una migliorata sensibilità all'insulina si può osservare una ripresa dell'ovulazione in pazienti anovulatorie in seguito alla resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8, a causa dell'effetto sulla farmacocinetica del rosiglitazone (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) a causa dell'effetto sulla farmacocinetica della metformina (vedere paragrafo 4.5). Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di AVANDAMET nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete.

Tutti i pazienti devono proseguire la loro dieta con distribuzione regolare dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti sovrappeso devono proseguire la loro dieta con ridotto apporto calorico.

Devono essere eseguiti con regolarità i normali esami di laboratorio per il controllo del diabete.

AVANDAMET compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione con AVANDAMET, tuttavia l'impiego concomitante di altri principi attivi in pazienti durante gli studi clinici e nell'esteso impiego clinico non ha dato luogo ad alcuna interazione inattesa. I dati seguenti riflettono l'informazione disponibile sui singoli principi attivi (rosiglitazone e metformina).

La presenza del principio attivo metformina in AVANDAMET è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcool o di prodotti medicinali contenenti alcool.

I medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina competendo con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su 7 volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata come 400 mg due volte al giorno, aumenta l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) di un 50% e la C_{max} di un 81%. Pertanto, si deve prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete durante la co-somministrazione di farmaci cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è principalmente metabolizzato dal sistema enzimatico CYP2C8 mentre il CYP2C9 rappresenta solo una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non si attendono interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori del sistema enzimatico CYP2C9.

La somministrazione concomitante di rosiglitazone con i farmaci ipoglicemizzanti orali glibenclamide ed acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

A seguito di somministrazione concomitante con rosiglitazone non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con digossina, con il substrato del CYP2C9 warfarin, con i substrati del CYP3A4 nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina ed il rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

Associazioni di farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi (somministrati sia per via sistemica che per vie locali), i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. I pazienti ne devono essere informati e devono essere effettuati con maggiore frequenza i controlli del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati da studi preclinici o dall'esposizione clinica ad AVANDAMET durante la gravidanza o l'allattamento.

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pertanto, AVANDAMET non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza oppure se la gravidanza si verifica, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto a meno che il beneficio atteso per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Sia il rosiglitazone che la metformina sono stati trovati nel latte di animali da esperimento. Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il bambino al prodotto medicinale. Pertanto AVANDAMET non deve essere usato in donne che stiano allattando al seno (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AVANDAMET non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse per ciascun componente di AVANDAMET. Una reazione avversa viene elencata per l'associazione a dose fissa solo se non è già stata riportata per uno dei due componenti di AVANDAMET o se si è verificata con frequenza più alta di quanto riportato per un singolo componente.

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rara ($< 1/10.000$ inclusi casi isolati).

AVANDAMET

I dati provenienti da studi in doppio cieco confermano che il profilo di tollerabilità della somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina è simile a quello del profilo combinato delle reazioni avverse dei due medicinali. I dati disponibili per AVANDAMET sono in linea con questo profilo combinato di tollerabilità.

Dati derivanti da studi clinici (aggiunta dell'insulina alla terapia stabilizzata con AVANDAMET)

In un singolo studio (n = 322) dove l'insulina era stata aggiunta ai pazienti già stabilizzati con AVANDAMET nessun nuovo evento avverso è stato osservato oltre a quelli già definiti sia per AVANDAMET che per le terapie di combinazione con rosiglitazone.

Tuttavia, il rischio di eventi avversi correlati alla ritenzione dei liquidi e l'ipoglicemia vengono aumentati quando AVANDAMET viene impiegato in associazione all'insulina.

Rosiglitazone

Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente.

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in una revisione di vari studi clinici che hanno coinvolto oltre 5000 pazienti trattati con rosiglitazone. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosiglitazone in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati provenienti da studi clinici con rosiglitazone.

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento		
	Rosiglitazone in monoterapia	Rosiglitazone con metformina	Rosiglitazone con metformina e sulfonilurea
Patologie del sistema emolinfopoietico			
anemia	Comune	Comune	Comune
granulocitopenia			Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
ipercolesterolemia ¹	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		
iperlipemia	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		
ipoglicemia		Comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso			
capogiro*		Comune	
cefalea*			Comune
Patologie cardiache			
insufficienza cardiaca ²		Comune	Comune
ischemia cardiaca ^{3*}	Comune	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali			
stipsi	Comune	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
fratture ossee	Comune	Comune	
mialgia*			Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
edema	Comune	Comune	Molto comune

*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

¹ E' stata riportata ipercolesterolemia in una percentuale fino a 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

² Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfonilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale tripla è stata dell'1,4% nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4% di metformina più sulfonilurea in duplice terapia. L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1% della terapia con sola insulina.

In uno studio controllato con placebo della durata di un anno nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, si è verificato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5 % dei pazienti trattati con placebo.

³ In un'analisi retrospettiva dei dati ricavati da un gruppo di 42 studi clinici a breve termine, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, ovvero 2,00% verso 1,53% rispetto ai comparatori attivi combinati e a placebo [hazard ratio (HR) 1,30(intervallo di confidenza (CI) al 95 %: 1,004 – 1,69)]. Tale rischio è risultato maggiore quando rosiglitazone veniva aggiunto a pazienti già in terapia con insulina e in pazienti che ricevevano nitrati per cardiopatia ischemica già nota. In un aggiornamento di questa analisi retrospettiva comprensivo di 10 ulteriori studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma che non erano disponibili al tempo dell'analisi iniziale, l'incidenza globale degli eventi tipicamente associati all'ischemia miocardica non risultava statisticamente diversa per rosiglitazone con dieta 2,21% verso combinazioni di principi attivi e placebo 2,08%. [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. Nei risultati degli studi cardiovascolari prospettici (follow-up medio di 5,5 anni) gli endpoint primari di morte cardiovascolare o ospedalizzazione erano simili tra rosiglitazone e gli altri confronti attivi [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)] Altri due studi clinici prospettici, controllati, randomizzati e a lungo termine (9620 pazienti, durata media dello studio >3 anni), che hanno confrontato rosiglitazone con altri antidiabetici orali in commercio o con placebo, non hanno né confermato né escluso questo potenziale rischio di ischemia cardiaca. Complessivamente, i dati disponibili sul rischio di ischemia cardiaca non sono conclusivi.

⁴ Studi a lungo termine mostrano un incremento dell'incidenza di fratture ossee nei pazienti, particolarmente pazienti di sesso femminile, che assumono rosiglitazone. In uno studio in monoterapia, l'incidenza nelle pazienti di sesso femminile è stata di 9,3%, (2,7 pazienti su 100 anni paziente) verso 5,1%, (1,5 pazienti su 100 anni paziente) per metformina o 3,5%, (1,3 pazienti su 100 anni paziente) per glibenclamide. In un altro studio a lungo termine si è riscontrato un aumento dell'incidenza di fratture per soggetti nel gruppo in trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo [8,3% vs 5,3%, Rapporto di rischio 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Il rischio di fratture sembra essere più elevato nelle donne rispetto al controllo [11,5% vs 6,3%, Rapporto di rischio 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], che nei maschi rispetto al controllo [5,3% vs 4,3%, Rapporto di rischio 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. Ulteriori dati sono necessari per determinare l'eventuale incremento di fratture nei maschi dopo più lunghi periodi di follow-up.. La maggior parte delle fratture sono riscontrate a carico degli arti superiori e distali inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi correlati al fegato ed al sistema biliare è risultata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

Dati successivi all'immissione in commercio.

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio con rosigitazione.

Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)	
reazione anafilattica	Molto raro
Patologie dell'occhio	
edema maculare	Raro
Patologie cardiache	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
Patologie epatobiliari	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici ⁵	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

⁵Sono stati segnalati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. In casi molto rari è stato segnalato un esito fatale.

Metformina

Dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

In Tabella 3 sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono determinate sulla base delle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto disponibile in EU per la metformina.

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con metformina identificate da dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

Reazioni avverse	Frequenze
Patologie gastrointestinali	
sintomi gastrointestinali ⁶	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
acidosi lattica	Molto raro
carenza di vitamina B12 ⁷	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	
sapore metallico	Comune
Patologie epatobiliari	
disturbi della funzionalità epatica	Molto raro
epatite	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
orticaria	Molto raro
eritema	Molto raro
prurito	Molto raro

⁶ Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

⁷ Il trattamento per lungo tempo con metformina è stato associato ad una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12, che molto raramente può portare in una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad esempio anemia megaloblastica).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con AVANDAMET.

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio di rosiglitazone nell'uomo. Negli studi clinici in volontari, il rosiglitazone è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è risultato ben tollerato.

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Nel caso si verifichi un sovradosaggio, si raccomanda di instaurare il trattamento di supporto adeguato, come suggerito dalle condizioni cliniche del paziente. Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi, comunque il rosiglitazone, essendo altamente legato alle proteine, non può essere eliminato per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD03

AVANDAMET è una combinazione di due medicinali ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, un componente della classe dei tiazolidinedioni e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo la resistenza all'insulina e le biguanidi agiscono principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Rosiglitazone

Il rosiglitazone è un agonista selettivo del recettore nucleare PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci ipoglicemizzanti della classe dei tiazolidinedioni. Il rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di: tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

L'attività ipoglicemizzante di rosiglitazone è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosiglitazone ha preservato la funzionalità delle cellule β , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosiglitazone non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR γ umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

Negli studi clinici l'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato a riduzione del glucosio sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. In studi finalizzati ad approfondire il meccanismo d'azione si è dimostrato che l'aumento di peso era principalmente dovuto ad aumento del grasso sottocutaneo con diminuzione del grasso viscerale ed intraepatico.

In accordo con il meccanismo d'azione rosiglitazone, in combinazione con metformina, ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule β pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato ad una significativa diminuzione degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia combinata di rosiglitazone con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno in terapia orale duplice con metformina ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

"ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) è uno studio controllato multicentrico, in doppio cieco della durata di 4-6 anni (durata mediana di 4 anni), in cui il trattamento con rosiglitazone alle dosi da 4 a 8 mg/die è stato confrontato con metformina (da 500 mg a 2000 mg/die) e glibenclamide (da 2,5 a 15 mg/die) in 4351 pazienti naive al trattamento farmacologico con diagnosi recente (≤ 3

anni) di diabete di tipo 2. Il trattamento con rosiglitazone ha ridotto significativamente il rischio di raggiungere il fallimento della monoterapia (FPG>10,0 mmol/L) del 63% rispetto a glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e del 32% rispetto a metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante il corso dello studio (fino a 72 settimane di trattamento). Questo si traduce in una incidenza cumulativa del 10,3% del fallimento della terapia per rosiglitazone, del 14,8% per metformina e del 23,3% per glibenclamide di pazienti trattati. Complessivamente, il 43%, il 47%, e il 42% dei soggetti rispettivamente trattati con rosiglitazone, glibenclamide e metformina sono usciti dallo studio per ragioni diverse dal fallimento della monoterapia. L'impatto di queste osservazioni nella progressione della malattia o sui risultati microvascolari o macrovascolari non è stato determinato (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, gli eventi avversi osservati sono coerenti con il profilo degli eventi avversi già noti dei trattamenti in uso, incluso l'aumento di peso con rosiglitazone. E' stato osservato un aumento di incidenza di fratture ossee nelle donne che assumono rosiglitazone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)."

Lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) è uno studio allargato (4447 soggetti), "in aperto", prospettico, controllato (media follow-up 5,5 anni) nel quale i pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina o sulfanilurea sono stati randomizzati ad associare rosiglitazone o metformina o sulfanilurea. La durata media del diabete in questi pazienti era di circa 7 anni. L'endpoint primario aggiudicato era l'ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (che includono ospedalizzazione per infarto) o morte cardiovascolare. Le dosi medie alla fine del trattamento randomizzato sono mostrate nella tabella seguente:

Trattamento randomizzato†	Dose media (DS) alla fine del trattamento randomizzato
Rosiglitazone (o SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurea (background metformina)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformina (background sulfanilurea)	1995,5 (682,6) mg

*Simili dosi effettive relative (approssimativamente mezza dose massima) per altre sulfaniluree (glibenclamide e glicazide).

†Pazienti che assumevano il trattamento designato come randomizzato in combinazione con il corretto trattamento di background a con i dati disponibili.

Non sono state osservate differenze nel numero di eventi aggiudicati come endpoint primari per rosiglitazone (321/2220) verso l'attivo di controllo (323/2227) (HR0,99, CI 0,85-1,16), incontrando i criteri pre-definiti di non inferiorità di 1,20 (non inferiorità $p=0,02$). Gli HR e CI per gli endpoint chiave secondari erano: tutte le cause di morte (HR0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio, stroke) (HR0,93, CI 0,74-1,15), morte cardiovascolare (HR0,84, CI 0,59-1,18), infarto miocardico acuto (HR 1,14, CI 0,80-1,63) e stroke (HR 0,72, CI 0,49-1,06). In un sottostudio a 18 mesi, add-on di rosiglitazone in terapia duplice è risultato non inferiore alla combinazione di sulfanilurea + metformina per abbassare HbA1c. Nell'analisi finale a 5 anni, è stata registrata una riduzione media rispetto al basale di HbA1c dello 0,14% per pazienti con rosiglitazone aggiunto a metformina verso un aumento dello 0,17% per pazienti che assumevano sulfanilurea aggiunta a metformina durante il trattamento con terapia in combinazione duplice randomizzata ($p<0,0001$ tra i trattamenti). E' stata registrata una riduzione media di HbA1c dello 0,24% per pazienti che prendevano rosiglitazone aggiunto a sulfanilurea, verso una riduzione di HbA1c dello 0,10% per pazienti che prendevano metformina aggiunta a sulfanilurea, ($p=0,0083$ tra i trattamenti). Ci sono stati significativi aumenti di scompenso cardiaco (fatali e non fatali) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) e fratture ossee (Rapporto di Rischio 1,57, CI 1,26-1,97) nel gruppo di trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Un totale di 564 pazienti, corrispondenti al 12,3% dei pazienti del gruppo rosiglitazone e al 13% dei pazienti di controllo sono stati ritirati dal follow-up cardiovascolare, questi rappresentano il 7,2% dei pazienti anno persi per eventi cardiovascolari ed il 2% di pazienti anno persi per tutte le cause di mortalità.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia.

La metformina può agire mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare del glicogeno mediante la glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di LDLc e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000anni-paziente, $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

AVANDAMET

Assorbimento

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra le caratteristiche di assorbimento di rosiglitazone e metformina rilasciati dalla compressa di AVANDAMET e quelle ottenute dalle compresse di rosiglitazone maleato e metformina cloridrato, rispettivamente.

Il cibo non ha avuto effetto sulla AUC di rosiglitazone o metformina quando AVANDAMET è stato somministrato a volontari sani. Dopo il pasto, la C_{max} era inferiore (22% rosiglitazone e 15% metformina) e la t_{max} ritardata (di circa 1,5 h per rosiglitazone e 0,5 h per metformina). Questo effetto del cibo non viene considerato clinicamente significativo.

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 h dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della C_{max} (circa 20-28%) e un ritardo della t_{max} (circa 1,75 h) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 l nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

Metabolismo

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non implica dubbi sulla sicurezza di impiego nella specifica popolazione da trattare oppure in particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato. Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, c'è una bassa probabilità di significative interazioni metaboliche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P-450. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC_{50} 18 μM) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC_{50} 50 μM) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 h. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inatteso accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. La principale via di escrezione è quella urinaria con circa due terzi della dose che vengono eliminati con tale via, mentre l'eliminazione fecale contribuisce per circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 h, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

Popolazioni speciali

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatriche tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la C_{max} e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosigitazione in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la t_{max} viene raggiunta in 2,5 h. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 h e generalmente sono inferiori a 1 microgrammi/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato, anche alle dosi massime, i 4 microgrammi/ml.

Il cibo diminuisce il grado di assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, si è osservato: una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% della AUC ed un aumento di 35 min. del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta circa allo stesso tempo. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento secondario di distribuzione. Il Volume di distribuzione medio è risultato variabile tra 63 e 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è >400 ml/min, il che indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 h. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi presenti nella combinazione di AVANDAMET. I dati di seguito riportati sono risultanti dagli studi realizzati con rosigitazione o metformina presi individualmente.

Rosigitazione

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidinedioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedie ed avanzate della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Inoltre, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad un dosaggio 200 volte superiore a quello farmacologicamente attivo ha aumentato la quantità di tumori al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi a vita di cancerogenesi di rosiglitazone in due specie di roditori.

Metformina

Gli studi non-clinici con metformina non rivelano particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi farmacologici di sicurezza convenzionali, tossicità per dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio monoidrato
Povidone (E1201)
Magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PVdC/alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) e 180 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2003
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 4 mg di rosiglitazone (come rosiglitazone maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 780 mg di metformina base libera).

Eccipienti:

Ogni compressa contiene lattosio (circa 23 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore rosa, contrassegnate con "gsk" da un lato e "4/1000" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVANDAMET è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 particolarmente in quelli sovrappeso:

- che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.
- in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per l'attuazione dei differenti regimi posologici, AVANDAMET è disponibile nei dosaggi appropriati.

La normale dose iniziale di AVANDAMET è di 4 mg/die di rosiglitazone più 2.000 mg/die di metformina cloridrato.

Il rosiglitazone può essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata di AVANDAMET è di 8 mg di rosiglitazone più 2.000 mg di metformina cloridrato.

La dose totale giornaliera di AVANDAMET deve essere suddivisa in due dosi.

Può essere presa in considerazione la titolazione della dose di rosiglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima di trasferire il paziente al trattamento con AVANDAMET.

Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con AVANDAMET.

Assumere AVANDAMET con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina.

Terapia orale tripla (rosiglitazone, metformina e sulfanilurea) (vedere paragrafo 4.4)

- pazienti in terapia con metformina e sulfanilurea: quando appropriato AVANDAMET può essere somministrato a partire da 4 mg/die di rosiglitazone con la dose di metformina che sostituisce quella già assunta. Un aumento del componente rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- pazienti in trattamento con terapia orale tripla: quando appropriato AVANDAMET può sostituire le dosi di rosiglitazone e metformina già assunte.

Quando appropriato AVANDAMET, al fine di semplificare il trattamento, può essere usato per sostituire la somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina della terapia orale duplice o tripla già in corso.

Anziani

Si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono AVANDAMET in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione nella funzione renale stessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)..

Pazienti con insufficienza renale

AVANDAMET non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini ed adolescenti

AVANDAMET non è raccomandato per l'uso in bambini/adolescenti al di sotto di 18 anni di età dal momento che non sono disponibili dati sulla sua sicurezza ed efficacia in questo gruppo d'età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

AVANDAMET è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al rosiglitazone, alla metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti di insufficienza cardiaca [stadi da I a IV della classificazione New York Heart Association (NYHA)]
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) (vedere paragrafo 4.4)
- patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria
 - recente infarto del miocardio
 - shock
- insufficienza epatica
- intossicazione alcolica acuta, alcolismo (vedere paragrafo 4.4)
- chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico
- insufficienza renale o disfunzione renale, ad es. livelli di creatinina sierica >135 micromoli/l nei maschi e >110 micromoli/l nelle femmine e/o clearance della creatinina < 70 ml/min (vedere paragrafo 4.4)
- condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come:
 - disidratazione
 - infezione grave
 - shock
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara, ma grave, che si verifica a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia.

Diagnosi:

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori alle 5 millimoli/l ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

Poiché la metformina è escreta dal rene, devono essere verificate con regolarità le concentrazioni della creatinina nel siero:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzione renale
- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli della creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani.

La diminuzione della funzione renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale possa divenire insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antipertensiva o con diuretici oppure quando si inizi un trattamento con FANS.

Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

I tiazolidinedioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosiglitazone può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. AVANDAMET deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

L'impiego di AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con l'insulina può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). La decisione di iniziare AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea deve includere la considerazione di terapie alternative. Si raccomanda un maggior controllo del paziente qualora AVANDAMET venga impiegato soprattutto in associazione con insulina ma anche con una sulfanilurea.

E' stata segnalata inoltre con maggior frequenza insufficienza cardiaca in pazienti con una storia di insufficienza cardiaca; edema ed insufficienza cardiaca sono stati inoltre riportati più frequentemente in pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Particolare cautela si deve usare nei pazienti di età maggiore di 75 anni a causa della limitata esperienza in tale gruppo di pazienti. Poiché i FANS, l'insulina ed il rosiglitazone sono tutti associati con la ritenzione di liquidi, la somministrazione concomitante di tali farmaci può aumentare il rischio di edema.

Associazione con insulina

Negli studi clinici nei quali rosiglitazone è stato utilizzato in associazione con insulina è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. Sia insulina che rosiglitazone sono entrambi associati a ritenzione di liquidi, e la loro somministrazione contemporanea può accrescere il rischio di edema e può incrementare il rischio di patologie cardiache ischemiche. L'insulina deve essere somministrata a pazienti già in terapia con rosiglitazone solo in casi eccezionali e sotto stretta supervisione del medico.

Ischemia del Miocardio

Un'analisi retrospettiva su un pool di 42 studi clinici a breve termine indica che il trattamento con rosiglitazone può essere associato ad un incrementato rischio di eventi ischemici del miocardio. Comunque, complessivamente, i dati disponibili sul rischio di eventi ischemici sono inconcludenti (vedere paragrafo 4.8.). Ci sono limitati dati provenienti da studi clinici in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. Pertanto, a titolo di precauzione, non è raccomandato l'uso del rosiglitazone in questi pazienti, in particolare quelli con sintomi da ischemia miocardica.

Sindrome Coronarica Acuta (ACS)

I pazienti con ACS non sono stati valutati negli studi clinici controllati con rosiglitazone. Alla luce di un possibile sviluppo di insufficienza cardiaca in tali soggetti, la terapia con rosiglitazone non deve essere iniziata in pazienti con evento coronarico acuto e deve essere interrotta durante la fase acuta dell'evento stesso (vedere paragrafo 4.3).

Monitoraggio della funzione epatica

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione di rosiglitazone vi sono state rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosiglitazone in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici ($ALT > 2,5$ volte il limite normale superiore). Pertanto, in tutti i pazienti, gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con AVANDAMET e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. La terapia con AVANDAMET non deve essere iniziata in pazienti con innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici ($ALT > 2,5$ volte il limite superiore del valore normale) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica. Se i livelli di ALT sono aumentati di oltre 3 volte rispetto i limiti superiori della norma durante la terapia con AVANDAMET, gli enzimi epatici devono essere riverificati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono superiori di 3 volte rispetto ai valori massimi della norma, la terapia deve essere interrotta. Qualora il paziente sviluppi sintomi suggestivi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare la terapia con AVANDAMET deve essere guidata dalla valutazione clinica fino a che non sono disponibili i risultati delle analisi di laboratorio. Se si osserva ittero, la terapia deve essere interrotta.

Disturbi oculari

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Aumento di peso

Negli studi clinici con rosiglitazone è stato osservato aumento di peso correlato alla dose che risultava essere maggiore in caso di combinazione con insulina. Pertanto il peso deve essere controllato attentamente, tenuto conto del fatto che esso può essere dovuto a ritenzione di liquidi che, a sua volta, può essere associata ad insufficienza cardiaca.

Anemia

Il trattamento con rosiglitazone è associato ad una riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti che presentino bassi livelli di emoglobina prima di iniziare la terapia, sussiste un rischio maggiore di anemia durante il trattamento con AVANDAMET.

Ipoglicemia

I pazienti trattati con AVANDAMET in associazione con una sulfanilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose. Un maggior controllo del paziente e una riduzione di dosaggio del farmaco associato possono essere necessari.

Chirurgia

Poiché AVANDAMET contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

Patologie ossee

Studi a lungo termine dimostrano un aumento dell'incidenza delle fratture ossee nei pazienti, particolarmente nelle donne che assumono rosiglitazone (vedere paragrafo 4.8.). La maggior parte delle fratture interessa gli arti superiori e gli arti inferiori distali. Nelle donne l'aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e persiste nel trattamento a lungo termine. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

Altre precauzioni

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in condizioni di pre-menopausa. Sebbene negli studi pre-clinici sia stato osservato uno sbilanciamento ormonale (vedere paragrafo 5.3), non sono stati osservati effetti indesiderati significativi associati con i disturbi mestruali. Come conseguenza di una migliorata sensibilità all'insulina si può osservare una ripresa dell'ovulazione in pazienti anovulatorie in seguito alla resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8, a causa dell'effetto sulla farmacocinetica del rosiglitazone (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, AVANDAMET deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) a causa dell'effetto sulla farmacocinetica della metformina (vedere paragrafo 4.5). Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di AVANDAMET nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete.

Tutti i pazienti devono proseguire la loro dieta con distribuzione regolare dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti sovrappeso devono proseguire la loro dieta con ridotto apporto calorico.

Devono essere eseguiti con regolarità i normali esami di laboratorio per il controllo del diabete.

AVANDAMET compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione con AVANDAMET, tuttavia l'impiego concomitante di altri principi attivi in pazienti durante gli studi clinici e nell'esteso impiego clinico non ha dato luogo ad alcuna interazione inattesa. I dati seguenti riflettono l'informazione disponibile sui singoli principi attivi (rosiglitazone e metformina).

La presenza del principio attivo metformina in AVANDAMET è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcool o di prodotti medicinali contenenti alcool.

I medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina competendo con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su 7 volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata come 400mg due volte al giorno, aumenta l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) di un 50% e la C_{max} di un 81%. Pertanto, si deve prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete durante la co-somministrazione di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è principalmente metabolizzato dal sistema enzimatico CYP2C8 mentre il CYP2C9 rappresenta solo una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Va preso in considerazione un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non si attendono interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori del sistema enzimatico CYP2C9.

La somministrazione concomitante di rosiglitazone con i farmaci ipoglicemizzanti orali glibenclamide ed acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa. A seguito di somministrazione concomitante con rosiglitazone non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con digossina, con il substrato del CYP2C9 warfarin, con i substrati del CYP3A4 nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina ed il rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

Associazioni di farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi (somministrati sia per via sistemica che per vie locali), i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. I pazienti ne devono essere informati e devono essere effettuati con maggiore frequenza i controlli del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati da studi preclinici o dall'esposizione clinica ad AVANDAMET durante la gravidanza o l'allattamento.

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pertanto, AVANDAMET non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza oppure se la gravidanza si verifica, il trattamento con AVANDAMET deve essere interrotto a meno che il beneficio atteso per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Sia il rosiglitazone che la metformina sono stati trovati nel latte di animali da esperimento. Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il bambino al prodotto medicinale. Pertanto AVANDAMET non deve essere usato in donne che stiano allattando al seno (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AVANDAMET non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse per ciascun componente di AVANDAMET. Una reazione avversa viene elencata per l'associazione a dose fissa solo se non è già stata riportata per uno dei due componenti di AVANDAMET o se si è verificata con frequenza più alta di quanto riportato per un singolo componente.

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) e molto rara ($<1/10.000$ inclusi casi isolati).

AVANDAMET

I dati provenienti da studi in doppio cieco confermano che il profilo di tollerabilità della somministrazione concomitante di rosiglitazone e metformina è simile a quello del profilo combinato delle reazioni avverse dei due medicinali. I dati disponibili per AVANDAMET sono in linea con questo profilo combinato di tollerabilità.

Dati derivanti da studi clinici (aggiunta dell'insulina alla terapia stabilizzata con AVANDAMET)

In un singolo studio (n = 322) dove l'insulina era stata aggiunta ai pazienti già stabilizzati con AVANDAMET nessun nuovo evento avverso è stato osservato oltre a quelli già definiti sia per AVANDAMET che per le terapie di combinazione con rosiglitazone.

Tuttavia, il rischio di eventi avversi correlati alla ritenzione dei liquidi e l'ipoglicemia vengono aumentati quando AVANDAMET viene impiegato in associazione all'insulina.

Rosiglitazone

Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosiglitazone. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente.

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in una revisione di vari studi clinici che hanno coinvolto oltre 5000 pazienti trattati con rosiglitazone. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosiglitazone in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati provenienti da studi clinici con rosiglitazone.

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento		
	Rosigitazione in monoterapia	Rosigitazione con metformina	Rosigitazione con metformina e sulfonilurea
Patologie del sistema emolinfopoietico			
anemia	Comune	Comune	Comune
granulocitopenia			Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
ipercolesterolemia ¹	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		
iperlipemia	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		
ipoglicemia		Comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso			
capogiro*		Comune	
cefalea*			Comune
Patologie cardiache			
insufficienza cardiaca ²		Comune	Comune
ischemia cardiaca ^{3*}	Comune	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali			
stipsi	Comune	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
fratture ossee ⁴	Comune	Comune	
mialgia*			Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
edema	Comune	Comune	Molto comune

*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

¹ È stata riportata ipercolesterolemia in una percentuale fino a 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

² Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfonilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale tripla è stata dell'1,4% nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4% di metformina più sulfonilurea in duplice terapia. L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosigitazione aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1% della terapia con sola insulina.

In uno studio controllato con placebo della durata di un anno nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, si è verificato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5 % dei pazienti trattati con placebo.

³ In un'analisi retrospettiva dei dati ricavati da un gruppo di 42 studi clinici a breve termine, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, ovvero 2,00% verso 1,53% rispetto ai comparatori attivi combinati e a placebo [hazard ratio (HR) 1,30(intervallo di confidenza (CI) al 95 %: 1,004 – 1,69)]. Tale rischio è risultato maggiore quando rosiglitazone veniva aggiunto a pazienti già in terapia con insulina e in pazienti che ricevevano nitrati per cardiopatia ischemica già nota. In un aggiornamento di questa analisi retrospettiva comprensivo di 10 ulteriori studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma che non erano disponibili al tempo dell'analisi iniziale, l'incidenza globale degli eventi tipicamente associati all'ischemia miocardica non risultava statisticamente diversa per rosiglitazone con dieta 2,21% verso combinazioni di principi attivi e placebo 2,08%. [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. Nei risultati degli studi cardiovascolari prospettici (follow-up medio di 5,5 anni) gli endpoint primari di morte cardiovascolare o ospedalizzazione erano simili tra rosiglitazone e gli altri confronti attivi [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)] Altri due studi clinici prospettici, controllati, randomizzati e a lungo termine (9620 pazienti, durata media dello studio >3 anni), che hanno confrontato rosiglitazone con altri antidiabetici orali in commercio o con placebo, non hanno né confermato né escluso questo potenziale rischio di ischemia cardiaca. Complessivamente, i dati disponibili sul rischio di ischemia cardiaca non sono conclusivi.

⁴ Studi a lungo termine mostrano un incremento dell'incidenza di fratture ossee nei pazienti, particolarmente pazienti di sesso femminile, che assumono rosiglitazone. In uno studio in monoterapia, l'incidenza nelle pazienti di sesso femminile è stata di 9,3%, (2,7 pazienti su 100 anni paziente) verso 5,1%, (1,5 pazienti su 100 anni paziente) per metformina o 3,5%, (1,3 pazienti su 100 anni paziente) per glibenclamide. In un altro studio a lungo termine si è riscontrato un aumento dell'incidenza di fratture per soggetti nel gruppo in trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo [8,3% vs 5,3%, Rapporto di rischio 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. Il rischio di fratture sembra essere più elevato nelle donne rispetto al controllo [11,5% vs 6,3%, Rapporto di rischio 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)], che nei maschi rispetto al controllo [5,3% vs 4,3%, Rapporto di rischio 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. Ulteriori dati sono necessari per determinare l'eventuale incremento di fratture nei maschi dopo più lunghi periodi di follow-up.. La maggior parte delle fratture sono riscontrate a carico degli arti superiori e distali inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi correlati al fegato ed al sistema biliare è risultata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

Dati successivi all'immissione in commercio.

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio con rosiglitazone.

Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)	
reazione anafilattica	Molto raro
Patologie dell'occhio	
edema maculare	Raro
Patologie cardiache	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
Patologie epatobiliari	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici ⁵	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

⁵ Sono stati segnalati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. In casi molto rari è stato segnalato un esito fatale.

Metformina

Dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

In Tabella 3 sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono determinate sulla base delle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto disponibile in EU per la metformina.

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con metformina identificate da dati derivanti da studi clinici e dati successivi all'immissione in commercio.

Reazioni avverse	Frequenze
Patologie gastrointestinali	
sintomi gastrointestinali ⁶	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
acidosi lattica	Molto raro
carenza di vitamina B12 ⁷	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	
sapore metallico	Comune
Patologie epatobiliari	
disturbi della funzionalità epatica	Molto raro
epatite	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
orticaria	Molto raro
eritema	Molto raro
prurito	Molto raro

⁶Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

⁷Il trattamento per lungo tempo con metformina è stato associato ad una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12, che molto raramente può portare in una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad esempio anemia megaloblastica).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con AVANDAMET.

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio di rosiglitazone nell'uomo. Negli studi clinici in volontari, il rosiglitazone è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è risultato ben tollerato.

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Nel caso si verifichi un sovradosaggio, si raccomanda di instaurare il trattamento di supporto adeguato, come suggerito dalle condizioni cliniche del paziente. Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi, comunque il rosiglitazone, essendo altamente legato alle proteine, non può essere eliminato per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD03

AVANDAMET è una combinazione di due medicinali ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, un componente della classe dei tiazolidinedioni e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo la resistenza all'insulina e le biguanidi agiscono principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Rosiglitazone

Il rosiglitazone è un agonista selettivo del recettore nucleare PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci ipoglicemizzanti della classe dei tiazolidinedioni. Il rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di: tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

L'attività ipoglicemizzante di rosiglitazone è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosiglitazone ha preservato la funzionalità delle cellule β , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosiglitazone non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR γ umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

Negli studi clinici l'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato a riduzione del glucosio sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. In studi finalizzati ad approfondire il meccanismo d'azione si è dimostrato che l'aumento di peso era principalmente dovuto ad aumento del grasso sottocutaneo con diminuzione del grasso viscerale ed intraepatico.

In accordo con il meccanismo d'azione rosiglitazone, in combinazione con metformina, ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule β pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato ad una significativa diminuzione degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia combinata di rosiglitazone con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno in terapia orale duplice con metformina ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

"ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) è uno studio controllato multicentrico, in doppio cieco della durata di 4-6 anni (durata mediana di 4 anni), in cui il trattamento con rosiglitazone alle dosi da 4 a 8 mg/die è stato confrontato con metformina (da 500 mg a 2000 mg/die) e glibenclamide (da 2,5 a 15 mg/die) in 4351 pazienti naive al trattamento farmacologico con diagnosi recente (≤ 3

anni) di diabete di tipo 2. Il trattamento con rosiglitazone ha ridotto significativamente il rischio di raggiungere il fallimento della monoterapia (FPG>10,0 mmol/L) del 63% rispetto a glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) e del 32% rispetto a metformina (HR 0,68, IC 0,55-0,85) durante il corso dello studio (fino a 72 settimane di trattamento). Questo si traduce in una incidenza cumulativa del 10,3% del fallimento della terapia per rosiglitazone, del 14,8% per metformina e del 23,3% per glibenclamide di pazienti trattati. Complessivamente, il 43%, il 47%, e il 42% dei soggetti rispettivamente trattati con rosiglitazone, glibenclamide e metformina sono usciti dallo studio per ragioni diverse dal fallimento della monoterapia. L'impatto di queste osservazioni nella progressione della malattia o sui risultati microvascolari o macrovascolari non è stato determinato (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, gli eventi avversi osservati sono coerenti con il profilo degli eventi avversi già noti dei trattamenti in uso, incluso l'aumento di peso con rosiglitazone. E' stato osservato un aumento di incidenza di fratture ossee nelle donne che assumono rosiglitazone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)."

Lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) è uno studio allargato (4447 soggetti), "in aperto", prospettico, controllato (media follow-up 5,5 anni) nel quale i pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina o sulfanilurea sono stati randomizzati ad associare rosiglitazone o metformina o sulfanilurea. La durata media del diabete in questi pazienti era di circa 7 anni. L'endpoint primario aggiudicato era l'ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (che includono ospedalizzazione per infarto) o morte cardiovascolare. Le dosi medie alla fine del trattamento randomizzato sono mostrate nella tabella seguente:

Trattamento randomizzato†	Dose media (DS) alla fine del trattamento randomizzato
Rosiglitazone (o SU o metformina)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurea (background metformina)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformina (background sulfanilurea)	1995,5 (682,6) mg

*Simili dosi effettive relative (approssimativamente mezza dose massima) per altre sulfaniluree (glibenclamide e glicazide).

†Pazienti che assumevano il trattamento designato come randomizzato in combinazione con il corretto trattamento di background a con i dati disponibili.

Non sono state osservate differenze nel numero di eventi aggiudicati come endpoint primari per rosiglitazone (321/2220) verso l'attivo di controllo (323/2227) (HR0,99, CI 0,85-1,16), incontrando i criteri pre-definiti di non inferiorità di 1,20 (non inferiorità $p=0,02$). Gli HR e CI per gli endpoint chiave secondari erano: tutte le cause di morte (HR0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio, stroke) (HR0,93, CI 0,74-1,15), morte cardiovascolare (HR0,84, CI 0,59-1,18), infarto miocardico acuto (HR 1,14, CI 0,80-1,63) e stroke (HR 0,72, CI 0,49-1,06). In un sottostudio a 18 mesi, add-on di rosiglitazone in terapia duplice è risultato non inferiore alla combinazione di sulfanilurea + metformina per abbassare HbA1c. Nell'analisi finale a 5 anni, è stata registrata una riduzione media rispetto al basale di HbA1c dello 0,14% per pazienti con rosiglitazone aggiunto a metformina verso un aumento dello 0,17% per pazienti che assumevano sulfanilurea aggiunta a metformina durante il trattamento con terapia in combinazione duplice randomizzata ($p<0,0001$ tra i trattamenti). E' stata registrata una riduzione media di HbA1c dello 0,24% per pazienti che prendevano rosiglitazone aggiunto a sulfanilurea, verso una riduzione di HbA1c dello 0,10% per pazienti che prendevano metformina aggiunta a sulfanilurea, ($p=0,0083$ tra i trattamenti). Ci sono stati significativi aumenti di scompenso cardiaco (fatali e non fatali) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) e fratture ossee (Rapporto di Rischio 1,57, CI 1,26-1,97) nel gruppo di trattamento con rosiglitazone nei confronti del gruppo di controllo attivo (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Un totale di 564 pazienti, corrispondenti al 12,3% dei pazienti del gruppo rosiglitazone e al 13% dei pazienti di controllo sono stati ritirati dal follow-up cardiovascolare, questi rappresentano il 7,2% dei pazienti anno persi per eventi cardiovascolari ed il 2% di pazienti anno persi per tutte le cause di mortalità.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia.

La metformina può agire mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare del glicogeno mediante la glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di LDLc e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000anni-paziente, $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

AVANDAMET

Assorbimento

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra le caratteristiche di assorbimento di rosiglitazone e metformina rilasciati dalla compressa di AVANDAMET e quelle ottenute dalle compresse di rosiglitazone maleato e metformina cloridrato, rispettivamente.

Il cibo non ha avuto effetto sulla AUC di rosiglitazone o metformina quando AVANDAMET è stato somministrato a volontari sani. Dopo il pasto, la C_{max} era inferiore (22% rosiglitazone e 15% metformina) e la t_{max} ritardata (di circa 1,5 h per rosiglitazone e 0,5 h per metformina). Questo effetto del cibo non viene considerato clinicamente significativo.

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 h dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della C_{max} (circa 20-28%) e un ritardo della t_{max} (circa 1,75 h) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 l nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

Metabolismo

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non implica dubbi sulla sicurezza di impiego nella specifica popolazione da trattare oppure in particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato. Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, c'è una bassa probabilità di significative interazioni metaboliche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P-450. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 h. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inatteso accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. La principale via di escrezione è quella urinaria con circa due terzi della dose che vengono eliminati con tale via, mentre l'eliminazione fecale contribuisce per circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 h, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

Popolazioni speciali

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatriche tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la C_{max} e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosigitazione in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la t_{max} viene raggiunta in 2,5 h. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 h e generalmente sono inferiori a 1 microgrammi/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato, anche alle dosi massime, 14 microgrammi/ml.

Il cibo diminuisce il grado di assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, si è osservato: una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% della AUC ed un aumento di 35 min. del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta circa allo stesso tempo. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento secondario di distribuzione. Il Volume di distribuzione medio è risultato variabile tra 63 e 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è >400 ml/min, il che indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 h. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi presenti nella combinazione di AVANDAMET. I dati di seguito riportati sono risultanti dagli studi realizzati con rosigitazione o metformina presi individualmente.

Rosigitazione

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidinedioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosigitazione a ratti durante le fasi intermedie ed avanzate della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Inoltre, rosigitazione inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosigitazione ad un dosaggio 200 volte superiore a quello farmacologicamente attivo ha aumentato la quantità di tumori al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosigitazione ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosigitazione non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi a vita di cancerogenesi di rosigitazione in due specie di roditori.

Metformina

Gli studi non-clinici con metformina non rivelano particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi farmacologici di sicurezza convenzionali, tossicità per dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio monoidrato
Povidone (E1201)
Magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PVdC/alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) e 180 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2003
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di Farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 7.2 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 4 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore.
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Su richiesta dell'EMA.

PSURs

Dopo il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sottometterà annualmente gli PSURs fino a nuova decisione del CHMP.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (COMPRESO BLUE BOX)
(ESCLUSE LE CONFEZIONI MULTIPLE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDAMET 1 mg/500 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 1 mg di rosiglitazone (come maleato) e 500 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse
56 compresse
112 compresse
360 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (3x112 COMPRESSE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 1 mg/500 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 1 mg di rosiglitazone (come maleato) e 500 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla comprendente 3 confezioni, ciascuna contenente 112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (112 COMPRESSE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 1 mg/500 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 1 mg di rosiglitazone (come maleato) e 500 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 compresse
Componente di una confezione multipla di 3 confezioni, ciascuna da 112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

AVANDAMET 1 mg/500 mg compresse
rosiglitazone/metformina HCl

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)
(ESCLUSE LE CONFEZIONI MULTIPLE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDAMET 2 mg/500 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come maleato) e 500 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse
56 compresse
112 compresse
360 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (3x112 COMPRESSE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 2 mg/500 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come maleato) e 500 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla comprendente 3 confezioni, ciascuna contenente 112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (3x112 COMPRESSE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 2 mg/500 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come maleato) e 500 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 compresse
Componente di una confezione multipla di 3 confezioni, ciascuna da 112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

AVANDAMET 2 mg/500 mg compresse
rosiglitazone/metformina HCl

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)
(ESCLUSE LE CONFEZIONI MULTIPLE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
56 compresse
180 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamer 2 mg/500 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)

SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (2x56 COMPRESSE, IN INVOLUCRO IN PLASTICA TRASPARENTE)

SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (3x56 COMPRESSE, CONFEZIONATE IN CARTONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ciascuna contenente 56 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 3 confezioni, ciascuna contenente 56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/013, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 112 compresse
EU/1/03/258/017, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 168 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (56 COMPRESSE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2 mg di rosiglitazone (come maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse

Componente di una confezione multipla di 2 confezioni, ciascuna da 56 compresse rivestite con film

56 compresse

Componente di una confezione multipla di 3 confezioni, ciascuna da 56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Usare solo secondo la prescrizione del medico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/013, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 112 compresse
EU/1/03/258/017, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 168 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

AVANDAMET 2 mg/1000 mg compresse
rosiglitazone/metformina HCl

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)
(ESCLUSE LE CONFEZIONI MULTIPLE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 4 mg di rosiglitazone (come maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
56 compresse
180 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO ESTERNO (CON BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (2x56 COMPRESSE, IN INVOLUCRO IN
PLASTICA TRASPARENTE)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (3x56 COMPRESSE, CONFEZIONATE IN
CARTONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 4 mg di rosiglitazone (come maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ciascuna contenente 56 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 3 confezioni, ciascuna contenente 56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Usare solo secondo la prescrizione del medico
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/014, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 112 compresse
EU/1/03/258/018, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 168 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX)
SOLAMENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE (56 COMPRESSE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 4 mg di rosiglitazone (come maleato) e 1000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse

Componente di una confezione multipla di 2 confezioni, ciascuna da 56 compresse rivestite con film

56 compresse

Componente di una confezione multipla di 3 confezioni, ciascuna da 56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Usare solo secondo la prescrizione del medico

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/258/014, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 112 compresse
EU/1/03/258/018, 56 compresse, componente di una confezione multipla di 168 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

AVANDAMET 4 mg/1000 mg compresse
rosiglitazone/metformina HCl

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

AVANDAMET 1 mg/500 mg compresse rivestite con film
AVANDAMET 2 mg/500 mg compresse rivestite con film
AVANDAMET 2 mg/1000 mg compresse rivestite con film
AVANDAMET 4 mg/1000 mg compresse rivestite con film
rosiglitazone/metformina HCl

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- **Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.**
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- **Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.**

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Avandamet e a che cosa serve
2. Prima di prendere Avandamet
3. Come prendere Avandamet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Avandamet
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È AVANDAMET E A CHE COSA SERVE

Le compresse di **Avandamet** sono una combinazione di due diversi medicinali denominati *rosiglitazone* e *metformina*. Questi due medicinali sono usati per il trattamento del **diabete di tipo 2**.

Le persone con diabete di tipo 2 non producono insulina a sufficienza (un ormone che controlla i livelli di zucchero nel sangue), oppure non rispondono in modo normale all'insulina prodotta dal loro corpo. Rosiglitazone e metformina agiscono insieme così il suo corpo fa un miglior uso dell'insulina che produce, e ciò aiuta a ridurre lo zucchero nel sangue ad un livello normale. Avandamet può essere usato da solo o con una sulfamilurea, un altro medicinale per il diabete.

2. PRIMA DI PRENDERE AVANDAMET

Per aiutare la gestione del diabete, è importante seguire una dieta e i consigli sullo stile di vita che il medico le ha raccomandato ed anche prendere Avandamet.

Non prenda Avandamet:

- se è **allergico (ipersensibile)** al rosiglitazone o alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Avandamet (*elencati nel paragrafo 6*)
- se ha avuto un **attacco di cuore o angina grave**, che sono stati trattati in ospedale
- se ha **insufficienza cardiaca**, o ha avuto insufficienza cardiaca in passato
- se ha **gravi difficoltà respiratorie**
- se ha una **malattia del fegato**
- se è un **forte bevitore di alcoolici** – se beve regolarmente molto, oppure se ha situazioni occasionali in cui beve in modo eccessivo
- se ha avuto **chetoacidosi diabetica** (una complicanza del diabete con rapida perdita di peso, nausea o vomito)
- se ha **malattie renali**
- se è **molto disidratato o ha una infezione grave** (*vedere "Durante l'assunzione di Avandamet il medico deve sapere" più avanti in questo paragrafo*)

- **se deve sottoporsi ai raggi X usando un mezzo di contrasto per via iniettiva** (vedere "Durante l'assunzione di Avandamet il medico deve sapere" più avanti in questo paragrafo)
 - **se sta allattando al seno** (vedere "Gravidanza e allattamento al seno" più avanti in questo paragrafo)
- ➔ **Verifichi con il medico** se pensa che uno di questi casi si applichi a lei. **Non prenda Avandamet.**

Faccia particolare attenzione con Avandamet

Avandamet non è raccomandato per persone di età inferiore a 18 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono conosciute.

Se le è stata diagnosticata angina (dolore al petto), o malattia arteriosa periferica (ridotto flusso di sangue alle gambe):

➔ **Verifichi con il medico**, in quanto Avandamet può non essere adatto per lei.

Condizioni che necessitano di attenzione

Avandamet e altri medicinali per il diabete possono peggiorare alcune condizioni esistenti, o provocare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione a certi sintomi durante l'assunzione di Avandamet, per ridurre il rischio di qualsiasi tipo di problemi. Vedere "Condizioni che necessitano di attenzione" al paragrafo 4.

L'ovulazione può riprendere

Le donne che non sono fertili a causa di situazioni che interessano le loro ovaie (come ad esempio la *Sindrome dell'Ovaio Policistico*), possono riprendere nuovamente l'ovulazione quando iniziano ad assumere Avandamet. Se questo caso si applica a lei, utilizzi un metodo contraccettivo appropriato per evitare la possibilità di gravidanze non pianificate (vedere "Gravidanza e allattamento al seno" più avanti in questo paragrafo).

Il funzionamento dei suoi reni deve essere controllato

I suoi reni devono essere controllati almeno una volta all'anno – più spesso se lei ha una età maggiore di 65 anni, o se la funzionalità dei suoi reni non è del tutto normale.

Durante l'assunzione di Avandamet il medico deve sapere:

- **se lei si disidrata** – per esempio, dopo gravi episodi di vomito, diarrea o febbre. Ciò può portare a grave perdita di acqua (*disidratazione*). Parli con il medico, in quanto potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di Avandamet per un breve periodo.
- **se deve sottoporsi ad un intervento in anestesia generale**. Il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Avandamet almeno per le 48 ore precedenti e successive all'intervento.
- **se deve sottoporsi ai raggi X con un mezzo di contrasto per via iniettiva**. Il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Avandamet prima dei raggi X e in seguito per le 48 ore successive. Il medico controllerà il funzionamento dei suoi reni prima di riprendere il trattamento.

Assunzione di Avandamet con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, o se è in procinto di assumere nuovi medicinali. Questo include anche prodotti medicinali a base di erbe o altri medicinali che possano essere acquistati senza prescrizione medica.

Alcuni medicinali sono particolarmente in grado di modificare il quantitativo di zucchero nel suo sangue:

- **steroidi** (usati per trattare l'**infiammazione**), come il prednisolone o il desametasone

- beta-2-agonisti (usati per trattare l'**asma**), come il salbutamolo o il salmeterolo
 - diuretici (usati per eliminare l'**eccesso di acqua**), come la furosemide o l'indapamide
 - ACE-inibitori (usati per il trattamento della **pressione del sangue elevata**), come l'enalapril o captopril
 - gemfibrozil (usato per **ridurre il colesterolo**)
 - rifampicina (usata per trattare la **tubercolosi** e altre infezioni)
 - cimetidina (usata per ridurre gli **acidi dello stomaco**)
- ➔ **Informi il medico o il farmacista se sta assunto uno qualsiasi di questi farmaci.** Il livello di zucchero nel suo sangue dovrà essere controllato, e potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di Avandamet

Gravidanza ed allattamento

- **Avandamet non è raccomandato durante la gravidanza. Se lei è in gravidanza o potrebbe esserlo, informi il medico prima di prendere Avandamet.**
- **Non allatti al seno** durante l'assunzione di Avandamet. I suoi componenti possono passare nel latte materno e in tal modo arrecare danno al suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera la sua capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Avandamet contiene lattosio

Le compresse di Avandamet contengono un piccolo quantitativo di lattosio. I pazienti che sono intolleranti al lattosio o che hanno rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, la deficienza di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio **non devono prendere questo medicinale.**

3. COME PRENDERE AVANDAMET

Prenda sempre le compresse di Avandamet seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non ne prenda di più della dose raccomandata. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La dose abituale di partenza è una compressa combinata (2 mg di rosiglitazone e 1000 mg di metformina) presa due volte al giorno, mattino e sera (questa dose può anche essere assunta come due compresse da 1mg/500mg due volte al giorno).

Dopo circa 8 settimane il medico può ritenere necessario aumentare la sua dose. La dose massima è di 4 mg di rosiglitazone e 1000 mg di metformina, presi due volte al giorno (questa dose può anche essere assunta come due compresse da 2mg/500mg due volte al giorno).

Come prenderlo

Inghiottire le compresse con un pò d'acqua

E' meglio prendere Avandamet con il cibo, oppure immediatamente dopo aver mangiato. Questo aiuta a ridurre le possibilità di eventuali disturbi di stomaco (compresi indigestione, nausea, vomito e diarrea).

Prenda le compresse circa alla stessa ora tutti i giorni e segua i consigli dietetici che il medico le ha dato.

Se prende più Avandamet di quanto deve

Se accidentalmente prende troppe compresse al contatti il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Avandamet

Non prenda compresse in più per compensare la dose dimenticata. Si limiti a prendere la dose successiva alla solita ora

Non smetta di prendere Avandamet

Prenda Avandamet per tutto il tempo che le ha raccomandato il medico. Se interrompe il trattamento con Avandamet, il contenuto di zucchero nel sangue non sarà più sotto controllo, e lei potrebbe non sentirsi bene. Si rivolga al medico se vuole interrompere il trattamento.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Avandamet può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni alle quali deve prestare attenzione

Reazioni allergiche: queste sono molto rare nelle persone che assumono Avandamet. I segni includono:

- eruzione cutanea pruriginosa (*orticaria*)
- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), con difficoltà nella respirazione
- collasso.

➔ **Si rivolga immediatamente al medico** se ha uno qualsiasi di questi sintomi. **Smetta di prendere Avandamet.**

Acidosi lattica: un incremento nella quantità di acido lattico nel sangue (*acidosi lattica*) è un effetto indesiderato molto raro della metformina. Questo interessa più spesso persone con una grave malattia renale.

I sintomi di acidosi lattica includono:

- respirazione accelerata
- sensazione di freddo
- dolore allo stomaco, nausea e vomito.

➔ **Si rivolga immediatamente al medico** se ha uno qualsiasi di questi sintomi. **Smetta di prendere Avandamet.**

Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca: Avandamet può portare a ritenzione d'acqua (*ritenzione di liquidi*) che comporta gonfiore e aumento di peso. I liquidi corporei in eccesso possono peggiorare i problemi cardiaci esistenti o portare a insufficienza cardiaca. Questo è più probabile se sta già assumendo altri medicinali per il diabete (come l'insulina), se ha problemi renali, o una età superiore ai 65 anni. **Controlli regolarmente il suo peso; se esso aumenta rapidamente, lo riferisca al medico.** I sintomi di insufficienza cardiaca comprendono:

- respiro corto, risvegli notturni con il respiro corto
- sensazione di stanchezza dopo una leggera attività fisica come camminare
- rapido aumento nel peso corporeo
- caviglie o piedi gonfi.

➔ **Riferisca al medico il più presto possibile se ha uno qualsiasi di questi sintomi – sia per la prima volta o se essi peggiorano.**

Basso livello di zucchero nel sangue (*ipoglicemia*): se sta assumendo Avandamet con altri medicinali per il diabete, è più probabile che il suo livello di zucchero nel sangue si riduca al di sotto del normale livello. I sintomi precoci di basso livello di zucchero nel sangue sono:

- tremori, sudorazione, svenimento
- nervosismo, palpitazioni
- appetito.

La gravità può aumentare, portando a confusione e perdita di coscienza.

➔ **Riferisca al medico il più presto possibile se ha uno qualsiasi di questi sintomi. Può essere necessario ridurre la dose del medicinale.**

Problemi al fegato: prima di cominciare a prendere Avandamet dovrà fare un esame del sangue per verificare la funzionalità del suo fegato. Questo controllo può dover essere ripetuto ad intervalli regolari. Questi possono essere segni di problemi al fegato:

- nausea e vomito
- dolore di stomaco (*addominale*)
- perdita di appetito
- urina di colore scuro

➔ **Riferisca al medico il più presto possibile se ha uno qualsiasi di questi sintomi.**

Problemi agli occhi: il rigonfiamento della retina nella parte posteriore dell'occhio che può causare visione offuscata (*edema maculare*) può essere un problema che riguarda le persone con il diabete. In rare occasioni in persone che assumono Avandamet e medicinali simili si sono verificati nuovi casi di edema maculare o il loro peggioramento.

➔ **Parli con il medico in caso di preoccupazioni relative alla sua vista.**

Fratture ossee: le persone con diabete possono incorrere in fratture osse. Le possibilità che questo avvenga possono essere più elevate nella popolazione, particolarmente nelle donne che assumono rosigitazione per più di un anno. Le fratture più comuni sono ai piedi, alle mani e alle braccia.

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono interessare **più di 1 persona su 10:**

- dolore allo stomaco, nausea, vomito, diarrea o perdita di appetito.

Effetti indesiderati comuni

Questi possono interessare **fino ad 1 persona su 10:**

- dolore al petto (*angina*)
- fratture ossee
- riduzione nella conta ematica (*anemia*)
- piccoli incrementi del colesterolo nel sangue, incremento delle quantità di grassi nel sangue
- aumento di peso, aumentato appetito
- capogiri
- stipsi
- basso livello di zucchero nel sangue rispetto al normale (*ipoglicemia*)
- gonfiore (*edema*) dovuto a ritenzione d'acqua
- sapore metallico in bocca.

Effetti indesiderati rari

Questi possono interessare **fino ad 1 persona su 1.000:**

- presenza di liquidi nei polmoni (*edema polmonare*) che causa mancanza di respiro
- insufficienza cardiaca
- rigonfiamento della retina nella parte posteriore dell'occhio (*edema maculare*)
- mal funzionamento del fegato (*incremento negli enzimi epatici*)

Effetti indesiderati molto rari

Questi possono interessare **fino ad 1 persona su 10.000:**

- reazioni allergiche
- infiammazione del fegato (*epatite*)
- diminuzione nella quantità di vitamina B₁₂ nel sangue
- rapido ed eccessivo aumento di peso causato da ritenzione di liquidi
- incremento di acido lattico nel sangue.

In caso di effetti indesiderati

➔ **Informi il medico o il farmacista se uno degli effetti indesiderati sopra elencati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.**

5. COME CONSERVARE AVANDAMET

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare Avandamet dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non gettare nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici eventuali compresse residue. Chieda al farmacista come eliminare le compresse che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Avandamet

I principi attivi sono rosiglitazone e metformina. Le compresse di Avandamet sono presenti in diversi dosaggi. Ogni compressa contiene: 1 mg di rosiglitazone e 500 mg di metformina; 2 mg di rosiglitazone e 500 mg di metformina; 2 mg di rosiglitazone e 1000 mg di metformina o 4 mg di rosiglitazone e 1000 mg di metformina.

Gli eccipienti sono: Sodio amido glicolato, Ipromellosa (E464), Cellulosa microcristallina (E460), Lattosio monoidrato, Povidone (E1201), Magnesio stearato, Titanio diossido (E171), Macrogol, Ossido di ferro giallo o rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Avandamet e contenuto della confezione

Avandamet 1 mg/500 mg compresse di colore giallo con impresso "gsk" su un lato e "1/500" sull'altro.

Avandamet 2 mg/500 mg compresse di colore rosa pallido, con impresso "gsk" su un lato e "2/500" sull'altro.

Questi dosaggi sono contenuti in confezioni in blister da 28, 56, 112, 3x112 o 360 compresse rivestite con film.

Avandamet 2 mg/1000 mg compresse di colore giallo con impresso "gsk" su un lato e "2/1000" sull'altro.

Avandamet 4 mg/1000 mg compresse di colore rosa con impresso "gsk" su un lato e "4/1000" sull'altro.

Questi dosaggi sono contenuti in confezioni in blister da 14, 28, 56, 2x56, 3x56 o 180 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

Produttore: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spagna.

Per ulteriori informazioni su Avandamet, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@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

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

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

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.