

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 1 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 1 mg roziglitazono (roziglitazono maleato) ir 500 mg metformino hidrochlorido (atitinkamai - 390 mg metformino laisvos bazės).

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje tabletėje yra laktozės (maždaug 6 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

Geltonos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta “gsk” ir “1/500” kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AVANDAMET skiriamas sergančiųjų II tipo cukriniu diabetu, ypač gydyti turintiems antsvorį pacientams :

- kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik geriamojo metformino dozes;
- gydant trimis geriamaisiais preparatais tuos ligonius, kuriems dviem vaistiniaisiais preparatais, metforminu ir sulfonilurėja, skiriant jų maksimalias toleruojamas dozes, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Įprasta pradinė AVANDAMET dozė yra 4 mg per parą roziglitazono ir 2000 mg per parą metformino hidrochlorido.

Po 8 savaičių roziglitazono dozė galima padidinti iki 8 mg per parą, jei reikia didesnės glikemijos kontrolės. Maksimali rekomenduojama AVANDAMET paros dozė yra 8 mg roziglitazono ir 2000 mg metformino hidrochlorido.

Visą AVANDAMET paros dozę reikia padalyti į dvi dalis.

Prieš paskiriant AVANDAMET, roziglitazono dozė gali būti nutitruojama (papildomai skiriant kartu su optimalia metformino doze).

Jei kliniškai priimtina, monoterapija metforminu gali būti iš karto pakeista gydymu AVANDAMET.

Vartojant AVANDAMET su valgiu ar tuoj po jo, galima sumažinti metformino sukeltus virškinimo trakto simptomus.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistiniaisiais preparatais (roziglitazonu, metforminu ir sulfonilurėjos preparatu) (žr. 4.4 skyrių)

- Pacientai, gydomi metforminu ir sulfanilurėja: jei tinka, AVANDAMET galima pradėti gydyti nuo 4 mg/per parą rozigitazono ir ta doze metformino, kuri pakeičia vartojamą. Pacientams, gydomiems rozigitazono ir sulfanilurėjos deriniu, vaisto sudėtinės dalies rozigitazono dozė gali būti didinama iki 8 mg per parą tik pacientą nuodugniai ištyrus, kad būtų įvertintas nepageidaujamų reakcijų, galinčių kilti dėl skysčių susilaikymo, pavojus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Pacientai, gydomi trimis geriamaisiais vaistais: jei tinka, AVANDAMET gali pakeisti jau vartojamas rozigitazono ir metformino dozes.

Jei tinka, norint supaprastinti gydymą, AVANDAMET gali pakeisti rozigitazoną ir metforminą, vartojamus gydant dviem ar trimis geriamaisiais vaistais.

Senyvo amžiaus pacientai

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus, o pagyvenusių pacientų inkstų funkcija turi tendenciją silpnėti, jiems vartojant AVANDAMET, reikėtų reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems pablogėjusi inkstų funkcija

AVANDAMET nereikėtų skirti pacientams, kuriems yra susilpnėjusi arba sutrikusi inkstų funkcija, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikai ir paaugliai

AVANDAMET nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes nėra duomenų apie šio vaisto vartojimo saugumą ir efektyvumą šios amžiaus grupės pacientams (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

AVANDAMET neskiriamas pacientams, kuriems yra

- Padidėjęs jautrumas rozigitazonui, metformino hidrochloridui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Širdies nepakankamumas ar anamnezėje buvęs širdies nepakankamumas (Niujorko širdies asociacijos (angl. *NYHA*) klasė nuo I iki IV).
- Ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ar MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, tokios kaip:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai persirgęs miokardo infarktas,
 - šokas.
- Kepenų funkcijos pablogėjimas.
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.4 skyrių).
- Diabetinė ketoacidozė ar diabetinė prekoma.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas arba inkstų funkcijos sutrikimas, t. y. Kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, tokios kaip:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas,
 - intraveninis kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, skyrimas (žr. 4.4 skyrių),
 - laktacija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė - reta, bet labai rimta metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Praneštais atvejais laktatinė acidozė visų pirma pasitaikė pacientams diabetikams, gydomiems metforminu, kuriems buvo žymus inkstų funkcijos nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnis gali ir turėtų sumažėti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė. Laktatinei acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmai ir hipotermija, pereinant į komą. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų/piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas skiriasi pro inkstus, reikėtų reguliariai tirti kreatinino koncentraciją serume:

- Mažiausiai vieną kartą per metus pacientams su normalia inkstų funkcija.
- Mažiausiai nuo dviejų iki keturių kartų per metus pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume yra ties viršutine normos riba, ir senyvo amžiaus pacientams.

Senyvo amžiaus pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir besimptomis. Ypatingo atsargumo reikia tais atvejais, kai inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., pradėjus gydymą antihipertenziniais vaistais ar diuretikais, arba pradėjus gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais (NPV).

Skysčių sulaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas priklausomai nuo dozės gali sulaikyti skysčius. Reikėtų individualiai įvertinti galimą skysčių sulaikymo įtaką kūno masės padidėjimui, kadangi labai retai buvo gaunama pranešimų, kad greitas ir didelis svorio augimas yra skysčių sulaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ir sulfanilšlurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčių susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pasireiškus bet kokiam širdies būklės pablogėjimui, AVANDAMET skyrimą reikia nutraukti.

Vartojant AVANDAMET kartu su sulfonilurėja ar insulinu gali padidėti skysčių susilaikymo organizme ir širdies nepakankamumo pavojus (žr. 4.8 skyrių). Nusprendžiant pradėti gydyti AVANDAMET kartu su sulfonilurėja, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Ypač atidžiai reikia stebėti pacientus, jei AVANDAMET vartojamas kartu su insulinu ar kartu su sulfonilurėja.

Širdies nepakankamumas dažniau nustatytas pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs širdies nepakankamumas; be to, edema ir širdies nepakankamumas dažniau pastebėti senyviems pacientams ir ligoniams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu. Vyresniems kaip 75 metų pacientams vaistinių preparatą reikia skirti atsargiai, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Kadangi NVNU, insulinas ir roziglitazonas – visi susiję su skysčių sulaikymu, skiriant juos kartu, gali padidėti edemos grėsmė.

Derinimas su insulinu

Klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumo atvejų nustatyta daugiau, kai roziglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu. Tiek insulinas, tiek roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, o vartojami kartu jie gali padidinti edemos ir išeminės širdies ligos pavojų. Gydant roziglitazonu insulino galima pridėti tik išskirtiniais atvejais ir atidžiai stebint pacientą.

Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinių rizikos padidėjimu. Vis dėlto remiantis turimų duomenų visuma, išvados dėl miokardo išemijos rizikos negalutinės (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sergančius išemine širdies liga ir (arba) periferinių arterijų liga, yra nedaug. Dėl to, atsargumo dėlei, tokiems pacientams, ypač kuriems yra miokardo išemijos simptomų, roziglitazono skirti nerekomenduojama.

Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Kontroliuotų klinikinių roziglitazono tyrimų metu pacientai, sergantys ūmiu koronariu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškiny, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos tikrinimas

Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl visiems pacientams, prieš pradedant gydymą AVANDAMET, reikėtų ištirti kepenų fermentus, o vėliau periodiškai tikrinti pagal kliniškes indikacijas. Nereikėtų pradėti gydyti AVANDAMET tų pacientų, kuriems padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT > 2,5 karto virš normos) ar kuriems yra bet kokių kepenų ligos požymių. Jei gydymo AVANDAMET metu ALT padidėja > 3 kartus virš normos, kaip galima greičiau reikėtų pakartotinai įvertinti kepenų fermentus. Jei ALT išlieka > 3 kartus padidėjęs virš normos, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda simptomų, tokių kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, nuovargis, anoreksija ir (arba) tamsus šlapimas, galinčių rodyti kepenų disfunkciją, reikėtų patikrinti kepenų fermentus. Ar tęsti paciento gydymą AVANDAMET, turi nulemti laboratoriniai tyrimai. Atsiradus geltai, gydymą reikėtų nutraukti.

Akies sutrikimai

Vaistą atidavus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią diabetinę tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidinedionus, tarp jų roziglitazoną. Daugumai šių pacientų kartu išsivystė periferinė edema. Nėra aišku, ar tinklainės dėmės edema tiesiogiai susijusi su roziglitazono vartojimu, bet gydytojai turi žinoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę, jei pacientai skundžiasi regėjimo aštrumo sutrikimu, ir pasiūsti pacientą oftalmologškai ištirti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu pastebėtas nuo dozės priklausomas svorio padidėjimas, kuris būdavo didesnis, kai kartu buvo vartojamas insulinas. Todėl reikia atidžiai stebėti svorį, nes tai gali būti susiję su skysčių kaupimusi, kuris gali sudaryti sąlygas širdies nepakankamumui.

Anemija

Gydymas roziglitazonu priklausomai nuo dozės yra susijęs su hemoglobino koncentracijos mažėjimu. Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo maža hemoglobino koncentracija, yra didesnė anemijos rizika gydymo AVANDAMET metu.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems AVANDAMET su sulfonilurėja ar insulinu, gali grėsti nuo dozės priklausoma hipoglikemija. Tokius ligonius reikia atidžiai stebėti. Jiems gali prireikti mažinti kurio nors kartu skiriamo preparato dozę.

Operacijos

Kadangi AVANDAMET sudėtyje yra metformino hidrochlorido, gydymą reikėtų nutraukti 48 valandas prieš pasirinktą operaciją taikant bendrąją nejautrą ir po to jį atnaujinti po 48 valandų.

Kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas radiologinių tyrimų metu gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą. Todėl dėl AVANDAMET sudėtyje esančios veikliosios medžiagos

metformino gydymą reikia nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaulų sutrikimai

Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad pacientams, vartojantiems rozigitazono (ypač moterims), kaulų lūžiai įvyksta dažniau (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pasireiškė viršutinių galūnių lūžiai ir distalinės dalies apatinių galūnių lūžiai. Moterims padidėjęs dažnis buvo pastebėtas po pirmųjų gydymo metų ir išliko, taikant ilgalaikį gydymą. Slaugant pacientus, gydomus rozigitazonu, ypač moteris, reikia turėti omenyje kaulų lūžių riziką.

Kiti įspėjimai

Klinikinių tyrimų metu moterys, kurioms yra premenopauzė, gavo rozigitazono. Nors ikiklinikiniuose tyrimuose (žr. 5.3 skyrių) buvo stebėtas hormoninis disbalansas, jokių reikšmingų nepageidaujamų efektų, susijusių su menstruacijų sutrikimais, nustatyta nebuvo. Kaip pagerėjusio jautrumo insulinui pasekmė toms pacientėms, kurioms ovuliacija nevyko dėl atsparumo insulinui, gali atsirasti ovuliacija. Pacientės turėtų žinoti, kad yra rizika pastoti (žr. 4.6 skyrių).

AVANDAMET turėtų būti vartojama atsargiai, kai kartu skiriama CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba induktorių (pvz., rifampicino), dėl galimo poveikio rozigitazono farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių). Be to, AVANDAMET reikia atsargiai skirti vartoti kartu su vaistiniais preparatais, pasižymintiais katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie yra išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., su cimetidinu), nes jie veikia metformino farmakokinetiką. Būtina kruopščiai sekti cukraus kiekį kraujyje. AVANDAMET dozė turi būti parenkama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą ar diabeto gydymo pakeitimus.

Visi pacientai turėtų toliau laikytis dietos, taisyklingai paskirstant angliavandenius per dieną. Turintys antsvorį pacientai turėtų toliau laikytis energiška apribotos dietos.

Diabeto kontrolei reikėtų reguliariai atlikti inkstų laboratorinius tyrimus.

AVANDAMET tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų nereikėtų skirti pacientams, turintiems retų paveldėtų galaktozės netoleravimo sutrikimų. Lapp laktazės nepakankamumą ar gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neatlikta jokių formalių AVANDAMET sąveikos tyrimų, tačiau klinikinių tyrimų metu ir platus klinikinis veikliųjų medžiagų vartojimas kartu neatskleidė jokios netikėtos sąveikos. Tolesniuose teiginiuose atspindima visa prieinama informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (rozigitazoną ir metforminą).

Dėl AVANDAMET veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.4 skyrių) padidėja laktatinės acidozės rizika ūminio apsinuodijimo alkoholiu metu (ypač badaujant, esant blogai mitybai ar kepenų funkcijos nepakankamumui). Reikia vengti alkoholio vartojimo ar vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Vaistiniai preparatai, pasižymintys katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., cimetidinas) gali sąveikauti su metforminu, užimdami jo vietą bendrose inkstų kanalėlių perkėlimo sistemose. Tyrimas, atliktas su septyniais sveikais savanoriais parodė, kad jiems skiriant 400 mg cimetidino dozę du kartus per parą, padidėja sisteminė metformino ekspozicija (AUC) 50 % ir C_{max} – 81 %. Todėl kartu skiriant katijoninėmis funkcinėmis savybėmis pasižymintį vaistinių preparatų, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose, reikia gerai apsvarstyti rekomenduojamas dozes ir atitinkamai jas keisti, priklausomai nuo glikemijos, kurią reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose *in vitro* pademonstruota, kad rozigitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8, ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Roziglitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina roziglitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujamų reiškinių rizika, gali tecti mažinti roziglitazono dozę. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Roziglitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja roziglitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką roziglitazono poveikiui. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nesitikima.

Jokios kliniškai pastebimos farmakokinetinės sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su geriamaisiais antihiperглиkeminiais vaistais, glibenklamidu ir akarboze, nenustatyta.

Nestebėta jokios kliniškai svarbios sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu.

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą, todėl gali kumuliuotis metforminas ir atsirasti laktatinės acidozės grėsmė. Metforminą reikėtų nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius.

Deriniai, kuriuos vartoti reikia atsargiai

Gliukokortikoidai (skiriami sistemiskai ir lokaliai), beta-2adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi būdingu hiperglikemizuojančiu aktyvumu. Dėl to pacientus reikėtų įspėti bei dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikia pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

AKF inhibitoriai gali mažinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikėtų pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra jokių ikiklinikinių ar klinikinių duomenų apie AVANDAMET poveikį nėštumui ir laktacijai.

Yra duomenų, kad roziglitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra adekvačių duomenų apie roziglitazono vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Todėl AVANDAMET nereikėtų vartoti nėštumo metu. Jei pacientė ketina pastoti ar pastoja, gydymą AVANDAMET reikia nutraukti, nebent tikėtina nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Tyrimuose su gyvūnais tiek roziglitazonas, tiek metforminas buvo aptinkami piene. Nežinoma, ar žindant vaistas gali paveikti kūdikį. Todėl žindančios moterys neturėtų vartoti AVANDAMET (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AVANDAMET gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia ar veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena AVANDAMET veikliąja medžiaga. Nepageidaujama reakcija, pasireiškianti skiriant fiksuotos dozės derinį, nurodoma tik tada,

jei ji nepasireiškė skiriant atskirą AVANDAMET komponentą, arba pasireiškė dažniau, skiriant derinį, nei atskirą vaisto komponentą.

Kiekvienos gydymo schemos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Su doze siejamų nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės atspindi didžiausią roziglitazono dozę. Sudarant dažnio grupes nebuvo atsižvelgiama į kitus veiksnius, įskaitant tyrimų trukmės svyravimus, prieš tai buvusias sąlygas ir pradinę paciento būklę. Nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės sudarytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir gali neatspindėti nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių klinikinėje praktikoje, dažnio. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($\geq 1/10000$, įskaitant pavienius atvejus).

AVANDAMET

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų duomenys patvirtino, kad kartu vartojant roziglitazoną su metforminu, nepageidaujamų reakcijų pobūdis panašus į nepageidaujamąsias reakcijas, atsirandančias vartojant šiuos du vaistinius preparatus. Atliktų su AVANDAMET tyrimų duomenys taip pat atitinka šių nepageidaujamų reakcijų pobūdį.

Klinikinių tyrimų duomenys (prie gydymo AVANDAMET pridėjus insulino). Vieno tyrimo metu ($n=322$), kada pacientams, gydomiems AVANDAMET, buvo papildomai skiriamas insulinas, nepastebėta naujų nepageidaujamų reiškinių, be jau nustatytų, taikant kombinuotas gydymo schemas su AVANDAMET ar roziglitazonu.

Kai vartojamas AVANDAMET derinys su insulinu, padidėja pavojus, kad gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių kaip skysčio susilaikymas organizme ir hipoglikemija.

Roziglitazonas

Klinikinių tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai nurodomos toliau pagal organų klases ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės, dažnis atspindi didesnę roziglitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos, peržiūrėjus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 5000 roziglitazonu gydytų pacientų, rezultatus. Pagal organų klases nepageidaujamos reakcijos, gydant vien roziglitazonu, išvardytos mažėjančiu dažniu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal reakcijos sunkumą.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo, gydant roziglitazonu duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio		
	Monoterapija roziglitazonu	Roziglitazonas su metforminu	Roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
anemija	dažnai	dažnai	dažnai
granulocitopenija			dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
hipercholesterolemija ¹	dažnai	dažnai	dažnai
hipertrigliceridemija	dažnai		
hiperlipemija	dažnai	dažnai	dažnai
svorio padidėjimas	dažnai	dažnai	dažnai
padidėjęs apetitas	dažnai		
hipoglikemija		dažnai	labai dažnai
Nervų sistemos sutrikimai			
svaigulys*		dažnai	
galvos skausmas*			dažnai
Širdies sutrikimai			
širdies nepakankamumas ²		dažnai	dažnai
širdies išemija	dažnai	dažnai	dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai			
vidurių užkietėjimas	dažnai	dažnai	dažnai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai			
kaulų lūžiai ⁴	dažnai	dažnai	
mialgija*			dažnai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
edema	dažnai	dažnai	labai dažnai

*Šių reiškinių dažnis, laikant, kad placebo grupė klinikinioose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

¹ Hipercholesterolemija pastebėta 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trimis geriamaisiais vaistais). Bendro cholesterolio kiekio padidėjimas buvo sąlygotas ir MTL, ir DTL padidėjimo, bet bendro cholesterolio santykis su DTL nekito, o ilgalaikio tyrimo metu pagerėjo. Šie padidėjimai buvo nežymūs ir paprastai dėl to nereikėjo nutraukti gydymo.

² Širdies nepakankamumo atvejų padaugėjo, kai roziglitazonas buvo pridėtas prie sulfanilšlurėjos preparato (gydant šiais dviem arba trimis vaistiniais preparatais). Tokių atvejų buvo daugiau, kai pacientai vartojo 8 mg roziglitazono, nei vartojant 4 mg roziglitazono (bendra paros dozė). Pagrindinio dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu, gydant trimis geriamaisiais vaistais, širdies nepakankamumas pasireiškė 1,4 % atvejų, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilšlurėja. Vartojant roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnumas buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Placebu kontroliuojamas vienu metų trukmės tyrimas su pacientais, sergančiais staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I–II klasės), parodė, kad širdies nepakankamumas pablogėjo 6,4 % pacientų, gydytų roziglitazonu, palyginti su 3,5 % vartojusiųjų placebo.

³ Atlikus bendrąją retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant deriniais su roziglitazonu – 2,00 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe – 1,53 %, kai pacientai roziglitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėjo, kai roziglitazonas būdavo skiriamas jau gydomiems insulinu ir sergantiems išemine širdies liga bei vartojantiems nitratus pacientams. Atnaujinant šią retrospektyvią analizę, buvo įtraukti 10 kitų tyrimų duomenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, bet dar nebuvo gauti pirminės analizės metu, kuriais remiantis, bendras reiškinių, kurie paprastai būna susiję su širdies išemija, dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė: taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, 2,21 %, palyginti su 2,08 %, vartojant aktyvią palyginamąją medžiagą ar placebo [SR 1,098 (95 % PI 0,809–1,354)]. Perspektyviojo kardiovaskulinių baigčių tyrimo (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų) svarbiausioji vertinamoji kardiovaskulinės mirties ar gydymo ligoninėje baigtis roziglitazono ir aktyvaus palyginamojo preparato grupėje buvo panaši [SR 0,99 (95 % PI 0,85–1,16)]. Didelio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo gerai prieš tyrimą atrinkti pacientai, duomenimis, jungtinės vertinamosios miokardo infarkto ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos baigties dažnis taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, buvo 17,46 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų, o vartojant kitokius vaistinius preparatus nuo diabeto, 17,57 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų [santykinė rizika 0,93 (95 % pasikliautinis intervalas 0,80–1,10)]. Kiti du ilgalaikiai, perspektyvieji, atsitiktinių imčių, kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (9620 pacientų, vidutinė kiekvieno tyrimo trukmė > 3 metų), kuriuose roziglitazonas buvo palygintas su kitais registruotais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba su placebo, tokios galimos miokardo išemijos rizikos nepatvirtino. Vertinant visus turimus duomenis apie miokardo išemijos riziką, galutinių išvadų padaryti negalima.

⁴ Ilgalaikiai tyrimai rodo kaulų lūžių dažnio padidėjimą pacientams, ypač moterims, vartojant roziglitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis roziglitazoną vartojančioms moterims buvo 9,3 % (2,7 paciento per 100 paciento metų), palyginti su 5,1 % (1,5 paciento per 100 paciento metų), vartojant metforminą, arba 3,5 % (1,3 paciento per 100 paciento metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje roziglitazono grupėje, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe [8,3 %, palyginti su 5,3 %, santykinė rizika 1,57 (95 % PI 1,26–1,97)]. Pasirodė, kad lūžių rizika yra didesnė moterims, palyginti su kontroline grupe [11,5 %, palyginti su 6,3 %, santykinė rizika 1,82 (95 % PI 1,37–2,41)], nei vyrams, palyginti su kontroline grupe [5,3 %, palyginti su 4,3 %, santykinė rizika 1,23 (95 % PI 0,85–1,77)]. Būtina sukaupti daugiau duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar lūžių rizika vyrams po ilgalaikio stebėjimo padidėja. Daugiausiai pasitaikė viršutinių galūnių ir distalinės apatinių galūnių dalies lūžių (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu metodu atliktuose klinikiniuose tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau nei trigubai viršijantis viršutinę normos ribą, buvo pastebėtas taip pat dažnai, kaip ir placebo grupėje (0,2 %) ir rečiau, negu vartojant aktyvius palyginamuosius preparatus (0,5 % vartojant metforminą/sulfonilurėją). Su kepenų ir tulžies latakų sistema susijusių nepalankių įvykių dažnis buvo <1,5, bet kurioje gydymo grupėje ir buvo toks pat, kaip ir placebo grupėje.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant roziglitazoną jam patekus į rinką.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal duomenis, gautus atidavus rozigitazoną į rinką

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
greitas ir didelis svorio priaugimas	Labai retai
Imuninės sistemos sutrikimai (žr. Odos ir poodinio audinio sutrikimai)	
anafilaksinė reakcija	Labai retai
Akių sutrikimai	
tinklainės dėmės edema	Retai
Širdies sutrikimai	
kongestinis širdies nepakankamumas ir plaučių edema	Retai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimas, pirmiausiai pasireiškiantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu ⁵	Retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai (žr. Imuninės sistemos sutrikimai)	
angioedema	Labai retai
odos reakcijos (pvz., niežulys, dilgėlinė, bėrimas)	Labai retai

⁵ Buvo gauta pranešimų apie retus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir hepatoceliulinės disfunkcijos atvejus. Labai retai, tačiau buvo pranešimų apie mirtinus atvejus.

Metforminas

Klinikinių tyrimų duomenys ir duomenys, vaistui patekus į rinką

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal organų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, prieinamoje ES.

3 lentelė. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistą atidavus į rinką.

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	
skrandžio ir žarnyno simptomai ⁶	Labai dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
laktinė pieno rūgšties acidozė	Labai retai
vitamino B12 nepakankamumas ⁷	Labai retai
Nervų sistemos sutrikimai	
metalo skonis burnoje	Dažnai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimai	Labai retai
hepatitas	Labai retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
dilgėlinė	Labai retai
eritema	Labai retai
niežulys	Labai retai

⁶ Labai dažni virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmai ir apetito netekimas dažniau atsiranda gydymo pradžioje ir dažniausiai praeina savaime.

⁷ Ilgai gydant metforminu sumažėja vitamino B12 absorpcija, dėl to kartais gali atsirasti klinikai reikšmingas vitamino B12 nepakankamumas (t. y. megaloblastinė anemija).

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie AVANDAMET perdozavimą nėra.

Yra negausių duomenų apie roziglitazono perdozavimą žmonėms. Klinikinių tyrimų su savanoriais metu buvo skiriamos vienkartinės roziglitazono dozės iki 20 mg, ir jos buvo gerai toleruojamos.

Gausus metformino perdozavimas (ar laktatinės acidozės rizikos veiksniai) gali sukelti laktatinę acidozę – kritinę būklę, kurią privaloma gydyti ligoninėje.

Perdozavimo atveju rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą, kuris apsprendžiamas paciento klinikinės būklės. Hemodializė - efektyviausias būdas laktatams ir metforminui pašalinti, tačiau roziglitazonas yra stipriai sujungtas su baltymais ir hemodializuojant nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas: A10BD03.

AVANDAMET – dviejų antihiperглиkeminių vaistų derinys, kuris pasižymi papildomu veikimo mechanizmu, gerinančiu gliukemijos kontrolę II tipo diabetu sergantiems pacientams; roziglitazono maleatas priklauso tiazolidindionų klasei, o metformino hidrochloridas priklauso biguanidų klasei.

Tiazolidindionai visų pirma silpnina atsparumą insulinui, o biguanidai mažina endogeninės gliukozės gamybą kepenyse.

Rozigitazonas

Rozigitazonas – selektyvus ląstelių branduolių receptorių PPAR γ (peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamų gama receptorių) agonistas, priklausantis antihiperглиkeminių vaistų tiazolidindionų klasei. Jis mažina glikemiją, susilpnindamas atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse.

Antihiperглиkeminis rozigitazono poveikis buvo įrodytas, panaudojus daug II tipo diabeto modelių su gyvūnais. Be to, rozigitazonas išsaugo β -ląstelių funkciją, ką parodo kasos salelių masės ir insulino kiekio padidėjimas, bei apsaugo nuo akivaizdžios hiperглиkemijos atsiradimo II tipo diabeto modeliuose su gyvūnais. Rozigitazonas nestimuliuoja insulino sekrecijos kasoje ir nesukelia hipoglikemijos žiurkėms ir pelėms. Pagrindinis metabolitas (parahidroksisulfatas), kuriam būdingas didelis afinitetas tirpiems žmogaus PPAR γ , pasižymėjo stipriu veikimu gliukozės tolerancijos bandymuose su nutukusiomis pelėmis. Šio stebėjimo klinikinė reikšmė nebuvo visiškai išaiškinta.

Klinikiniuose tyrimuose rozigitazono gliukozę mažinantis poveikis pradžioje buvo laipsniškas, artimas maksimaliam sumažėjimui nevalgius (GPN – gliukozė plazmoje nevalgius), ir buvo akivaizdus po maždaug 8 gydymo savaitių. Pagerėjusi glikemijos kontrolė pasireiškė gliukozės kiekio sumažėjimu tiek nevalgius, tiek ir po valgio.

Rozigitazonas yra susijęs su kūno masės padidėjimu. Šio poveikio mechanizmo tyrimai parodė, kad iš esmės kūno masės didėjimą lemia intensyvus riebalų kaupimasis poodyje, mažėjant visceraliniams riebalams ir riebalų sankaupoms kepenyse.

Atitinkamai veikimo mechanizmui, rozigitazonas kartu su metforminu mažina atsparumą insulinui ir gerina kasos β -ląstelių funkciją. Pagerėjusi glikemijos kontrolė taip pat buvo susijusi su pastebimu laisvųjų riebalų rūgščių sumažėjimu. Skirtingai, bet papildančiai vienas kitą veikimo mechanizmų dėka kombinuotas gydymas rozigitazonu ir metforminu sąlygoja papildomą poveikį, reguliuojant glikemiją II tipo diabetu sergantiems pacientams.

Tyrimuose, kurių maksimali trukmė buvo treji metai, vartojant rozigitazoną vieną ar du kartus per parą kartu su metforminu, pasiektas ilgalaikis glikemijos reguliacijos pagerėjimas (GPN ir HbA1c). Turintiems atsvorį pacientams gliukozę mažinantis efektas buvo ryškesnis. Gydymo rezultatų tyrimas su rozigitazonu nebuvo užbaigtas, todėl ilgalaikė, su pagerėjusia glikemijos reguliacija susijusi nauda, vartojant rozigitazoną, nebuvo įrodyta.

Aktyvus kontroliuojamas 24 savaitių trukmės klinikinis tyrimas (rozigitazonas iki 8 mg per parą arba metforminas iki 2000 mg per parą) buvo atliktas su 197 vaikais (10–17 metų amžiaus), sergančiais 2 tipo diabetu. HbA1c pagerėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis, statistškai reikšmingas buvo tik metformino grupėje. Nepastebėta, kad rozigitazonas būtų pranašesnis už metforminą. Po gydymo rozigitazonu vaikams nenustatyta kokių nors naujų su saugumu susijusių reiškinių, palyginti su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu. Nėra duomenų apie ilgalaikį efektyvumą ir saugumą vaikams.

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris kontroliuojamasis ADOPT tyrimas (angl., *A Diabetes Outcome Progression Trial* – diabeto baigčių progresavimo tyrimas), kurio metu 4351 vaistiniais preparatais negydytas asmuo, kuriam neseniai diagnozuotas (≤ 3 metų) 2 tipo diabetas, buvo gydytas 4–6 metus (vidutinė gydymo trukmė 4 metai) ir gydymas 4–8 mg rozigitazono paros doze buvo palygintas su gydymu metforminu (nuo 500 mg iki 2000 mg per parą) ar glibenklamidu (nuo 2,5 mg iki 15 mg per parą). Gydymas rozigitazonu tyrimo metu (iki 72 gydymo mėnesių) reikšmingai mažino monoterapijos neveiksmingumo riziką (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius $> 10,0$ mmol/l) 63 %, palyginti su glibenklamidu (HR 0,37, PI 0,30–0,45), ir 32 %, palyginti su metforminu (HR 0,68, PI 0,55–0,85). Perskaičiavus, kaupiamasis gydymo nepakankamumo dažnis buvo 10,3 % vartojant rozigitazoną, 14,8 % vartojant metforminą ir 23,3 % vartojant glibenklamidą. Iš viso atitinkamai 43

%, 47 % ir 42 % asmenų roziglitazono, glibenklamido ir metformino grupėse nutraukė tyrimą dėl kitokių priešasčių nei monoterapijos nepakankamumas. Šių reiškinių įtaka ligos progresavimui arba mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms komplikacijoms nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko žinomus nepageidaujamus reiškinius, būdingus kiekvienam gydymo būdui, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant roziglitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padažnėjimas roziglitazoną vartojančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atliktas didelis (4447 tiriamųjų) atviras perspektyvusis kontroliuojamasis *RECORD* (angl. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* – roziglitazono įtakos diabeto ligonių širdies vertinamosioms baigtims ir gliukozės koncentracijos kraujyje reguliacijai įvertinimas) tyrimas (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų), kuriame dalyvavo 2 tipo diabeto ligoniai, kurių būklė buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu arba sulfanilurės dariniais, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir papildomai vartojo arba roziglitazoną, arba metforminą, arba sulfanilurę. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priešasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių. Vidutinės vartotos dozės atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje nurodytos toliau esančioje lentelėje:

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas †	Vidutinė (SN) dozė atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje
Roziglitazonas (arba SU darinys, arba metforminas)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurės darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurės dariniu)	1995,5 (682,6) mg

* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurės darinio (glibenklamido ar glikazido) dozės (t. y. maždaug pusė didžiausios dozės).

† Pacientai, kuriems buvo taikytas paskirtas gydymas kartu su tinkamu pagrindiniu gydymo būdu, ir buvo įvertinti duomenys.

Koreguotos svarbiausios vertinamosios baigties reiškinių roziglitazono grupėje (321/2220), palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe (323/2227) (SR 0,99, PI 0,85-1,16), skirtumų nepastebėta, kai prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį, kriterijus lygus 1,20 (prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį $p = 0,02$). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties SR ir PI buvo: mirtis dėl visų priešasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių (SR 0,84, PI 0,59-1,18), ūminis miokardo infarktas (SR 1,14, PI 0,80-1,63) ir insultas (SR 0,72, PI 0,49-1,06). Aštuoniolika mėnesių trukusios tyrimo dalies duomenimis, papildomai paskyrus roziglitazoną, gydant dviem vaistinėmis preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurės darinio ir metformino deriniu. Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu taikytas gydymas dvigubu deriniu, galutinės analizės po 5 metų duomenimis, koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginti su pradiniu, nustatytas 0,14 %, vartojančių papildomai roziglitazoną kartu su metforminu, palyginti su 0,17 % padidėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai sulfanilurės darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų $p < 0,0001$). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurės dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurės dariniu, organizme (gydymo skirtumo $p = 0,0083$). Nustatytas reikšmingas širdies nepakankamumo (mirtino ir nemirtino) (SR 2,10, PI 1,35-3,27) ir kaulų lūžių (santykinė rizika 1,57, PI 1,26-1,97) padažnėjimas, taikant gydymą pagal planą, pagal kurį buvo vartojama roziglitazono, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato vartojimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš viso 564 pacientai pasitraukė iš kardiovaskulinio stebėjimo, iš jų 12,3 % roziglitazono grupės pacientų ir 13 % kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo stebėjimo dėl kardiovaskulinių reiškinių sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priešasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

Metforminas

Metforminas – biguanidas, pasižymintis antihiperglikeminiu poveikiu, mažinantis tiek bazinę, tiek ir glikemiją plazmoje po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

- Slopindamas gliukoneogenezę bei glikogenolizę, mažina gliukozės gamybą kepenyse.
- Raumenyse, saikingai padidindamas jautrumą insulinui, pagerina gliukozės įsisavinimą ir utilizaciją periferijoje.
- Lėtindamas gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse.

Metforminas didina specialiųjų gliukozės pernešėjų (GLUT-1 ir GLUT-4) transportinį pajėgumą.

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomąsias dozes, vidutinės trukmės ar ilgalaikiuose klinikuose tyrimuose: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų koncentracijas.

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo diabeto atveju. Turinčių atsvarį pacientų, kurių gydymas diea nebuvo efektyvus, gydymo metforminu gautų rezultatų analizė parodė:

- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusių bet kokių komplikacijų rizikos sumažėjimą metformino grupėje (29,8 įvykių/1000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0023$, ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0034$.
- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusio mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dieta - 12,7 įvykių/1000 pacientų per metus, $p = 0,017$.
- Reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje 13,5 įvykių/1000 pacientų per metus, lyginant su dietos - 20,6 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,011$), ir lyginant su kombinuoto gydymo sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis - 18,9 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,021$).
- Reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metformino - 11 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dietos - 18 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

AVANDAMET

Rezorbcija

Jokių statistiškai reikšmingų rezorbcijos savybių skirtumų nebuvo tarp rozigitazono ir metformino, esančių AVANDAMET tablečių sudėtyje, ir atitinkamai tarp rozigitazono maleato ir metformino hidrochlorido, esančių tabletėse.

Skiriant AVANDAMET sveikiems savanoriams, maistas neturėjo reikšmės rozigitazono ir metformino PPKK (plotui po koncentracine kreive). Pavalgius C_{max} buvo mažesnė (22 % rozigitazonui ir 15 % metforminui) ir t_{max} vėlavo (vidutiniškai 1,5 val. rozigitazonui ir 0,5 val. metforminui). Šis maisto poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Toliau pateikti duomenys atspindi farmakokinetines atskirų AVANDAMET veikliųjų medžiagų savybes.

Roziglitazonas

Rezorbcija

Absolūtus roziglitazono tiek 4 mg, tiek 8 mg dozių biologinis prieinamumas yra apie 99 %. Didžiausia roziglitazono koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 1 valandos. Koncentracija plazmoje maždaug proporcinga visam gydomųjų dozių diapazonui.

Skiriant roziglitazoną su maistu, bendra ekspozicija nepakito (PPKK), nors nežymiai sumažėjo C_{max} (apie 20 – 28 %) ir vėlavo t_{max} (apie 1,75 val.), lyginant su duomenimis, gautais nevalgius. Šie maži pokyčiai kliniškai nereikšmingi, todėl nebūtina skirti roziglitazono tam tikru laiku priklausomai nuo valgymo. Padidėjusi skrandžio pH neveikia roziglitazono rezorbcijos.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikiems savanoriams yra apie 14 l. Didelė roziglitazono dalis sujungiama kraujo plazmos baltymais (apie 99,8 %), ir tai nepriklauso nuo vaisto koncentracijos bei amžiaus. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) sujungimo laipsnis su baltymais yra labai didelis (> 99,99 %).

Metabolizmas

Roziglitazonas metabolizuojamas dideliu laipsniu ir nepakitusių pavidalų pirminis junginys neišskiriamas. Pagrindinis metabolizmo būdas yra N-demetilinimas ir hidroksilinimas, po to vyksta konjugacija su sulfatu ir gliukurono rūgštimi. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) reikšmė bendram antihiperглиkeminiam poveikiui žmonėms nėra visiškai išaiškinta, todėl neatmetama galimybė, kad metabolitai gali įnešti savo aktyvumo dalį. Tačiau tai nekelia nerimo dėl saugumo tam tikroms grupėms, nes esant kepenų funkcijos pablogėjimui, vaistas ir taip kontraindikuotinas, be to, III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo daug senyvo amžiaus pacientų ir pacientų su lengvo bei vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimu.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad roziglitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8 ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Kadangi *in vitro* roziglitazonas pastebimai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, yra maža tikimybė, kad galima nuo metabolizmo priklausoma sąveika su medžiagomis, metabolizuojamomis šiais P450 fermentais. Kaip parodyta *in vitro*, roziglitazonas vidutiniškai slopina CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ir mažai slopina CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (žr. 4.5 skyrių). *In vivo* sąveikos tyrimai su varfarinu parodė, kad roziglitazonas nesąveikauja su CYP2C9 substratais.

Eliminacija

Totalinis roziglitazono plazmos klirensas yra apie 3 l/h, o galinis pusinės eliminacijos periodas – apie 3 - 4 val. Skiriant roziglitazono vieną ar du kartus per parą, negauta jokių duomenų apie nelauktą jo susikaupimą. Pagrindinis išskyrimo būdas yra su šlapimu, ir tuo būdu išskiriama apie du trečdalius dozės, tuo tarpu su išmatomis išsiskiria apie 25 % dozės. Šlapime ir išmatose nerandama nepakitusių veikliųjų medžiagų. Pažymėjus radioaktyviomis medžiagomis, galinis radioaktyvumo pusinės eliminacijos periodas buvo apie 130 valandų, o tai rodo, kad metabolitų eliminacija yra lėta. Kartotinių dozių metu laukiama metabolitų kumuliacija plazmoje, ypač pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato), ir galima tikėtis 8 kartus didesnio jo susikaupimo.

Atskiros žmonių grupės

Lytis. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, ryškesnių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nebuvo.

Pagyvenusieji. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, nustatyta, kad amžius neturi reikšmingos įtakos roziglitazono farmakokinetikai.

Vaikai ir paaugliai: farmakokinetinė analizė, apimanti 96 vaikus nuo 10 iki 18 metų, sveriančius nuo 35 iki 178 kg, parodė vienodą vaikų ir suaugusiųjų vidutinį CL/F. Individualus vaikų CL/F buvo tokio pat diapazono kaip ir individualus suaugusiųjų CL/F. Atrodo, kad CL/F nesusijęs su amžiumi, bet vaikams didėja priklausomai nuo svorio.

Kepenų funkcijos pablogėjimas. Lyginant su sveikais, ciroze sergančių pacientų ir turinčių vidutinio laipsnio (Child-Pugh B) kepenų funkcijos pablogėjimą nesujungto su baltymais vaisto C_{max} ir PPKK buvo nuo 2 iki 3 kartų didesnis. Tarp sergančių asmenų nesujungto vaisto PPKK svyravimas buvo didelis ir skyrėsi net iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Nėra kliniškai reikšmingų roziglitazono farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos pablogėjimas ar terminalinės stadijos inkstų liga ir jau taikoma nuolatinė hemodializė.

Metforminas

Rezorbcija

Po išgertos metformino dozės t_{max} pasiekama per 2,5 val. Sveikiems savanoriams absoliutus 500 mg metformino tabletės biologinis prieinamumas yra apie 50 – 60. Išgertos dozės 20 – 30 nerezorbuojama ir išskiriama su išmatomis.

Išgerto metformino rezorbcija yra dalinė, šiam procesui būdinga isotinio kinetika. Manoma, kad metformino rezorbcijos farmakokinetika yra ne linijinė. Įprastiniu būdu dozuojuojant metforminą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 24 - 48 valandas ir apskritai yra mažesnė nei 1 µg/ml. Kontroliuojamais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad net skiriant maksimalias dozes, didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršija 4 µg/ml.

Maistas sumažina ir nežymiai pailgina metformino rezorbciją. Stebėta, kad išgėrus 850 mg dozę, didžiausia koncentracija plazmoje yra 40. mažesnė, 25. sumažėja PPKK, o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinių svarba nežinoma.

Pasiskirstymas

Sujungimas su baltymais yra nereikšmingas. Metforminas persiskirsto į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje, ir jos pasiekiamos beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis V_d svyruoja nuo 63 iki 276 l.

Metabolizmas

Metforminas su šlapimu išsiskiria nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min., kas rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdais. Po išgertos dozės galinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 6,5 val. Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos periodas pailgėja, ir tai sąlygoja metformino koncentracijos plazmoje padidėjimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta jokių tyrimų su gyvūnais, kartu panaudojant abu preparatus, esančius AVANDAMET. Šie duomenys yra iš tyrimų, kurie atlikti su atskirais roziglitazono ir metformino preparatais.

Roziglitazonas

Tyrimų su gyvūnais metu stebėti nepageidaujami efektai, kurie gali būti svarbūs klinikai: plazmos tūrio padidėjimas, kurį lydi eritrocitų rodiklių sumažėjimas, ir širdies masės padidėjimas. Taip pat stebėtas kepenų masės, ALT aktyvumo (tik šunims) ir riebalinio audinio padidėjimas. Panašus poveikis stebėtas vartojant ir kitus tiazolidindionus.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu roziglitazono skyrimas žiurkėms viduriniu vėlyvuoju nėštumo periodu buvo susijęs su vaisiaus žuvimu ir sulėtėjusiu vaisiaus vystymusi. Be to, roziglitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse, mažino šių hormonų koncentraciją kraujo plazmoje ir taip veikė rujos/menstruacinį ciklą bei vaisingumą (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose su gyvūnais taikant šeiminės adenomatozinės polipozės (ŠAP) modelį, gydymui panaudojus roziglitazono, kurio dozė buvo 200 kartų didesnė už farmakologinę aktyvią jo dozę, padaugėjo tumorų išplitimas storioje žarnoje. Šio atrasto reiškinių svarba nežinoma. Tačiau *in vitro* roziglitazonas skatina žmogaus storosios žarnos vėžio ląstelių diferenciaciją ir mutageninių pokyčių atsistatymą. Be to, genotoksiškumo tyrimuose *in vivo* ir *in vitro* roziglitazonas neveikė genotoksiškai, o dviejų graužikų rūšių viso gyvenimo trukmės tyrimuose negauta jokių įrodymų apie storosios žarnos tumorus.

Metforminas

Įprastiniais farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, potencialaus kancerogeniškumo ir toksiškumo reprodukcijai ikiklinikiniais metformino tyrimais jokio ypatingo pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės užpildas:

Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Laktozės monohidratas
Povidonas (E1201)
Magnio stearatas

Tabletes dengianti plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PVdC/aliuminis). Pakuotėse yra 28, 56, 112, 336 ir 360 tablečių. Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2003 10 20
Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2008 10 20

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/ 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (roziglitazono maleato) ir 500 mg metformino hidrochlorido (atitinkamai – 390 mg metformino laisvos bazės).

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje tabletėje yra laktozės (maždaug 11 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

Blyškiai rausvos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta “gsk” ir “2/500” kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AVANDAMET skiriamas sergančiųjų II tipo cukriniu diabetu, ypač gydyti turintiems antsvorį pacientams:

- kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik geriamojo metformino dozes;
- gydant trimis geriamaisiais preparatais tuos ligonius, kuriems dviem vaistiniaisiais preparatais, metforminu ir sulfonilurėja, skiriant jų maksimalias toleruojamas dozes, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Įprasta pradinė AVANDAMET dozė yra 4 mg per parą roziglitazono ir 2000 mg per parą metformino hidrochlorido.

Po 8 savaičių roziglitazono dozė galima padidinti iki 8 mg per parą, jei reikia didesnės glikemijos kontrolės. Maksimali rekomenduojama AVANDAMET paros dozė yra 8 mg roziglitazono ir 2000 mg metformino hidrochlorido.

Visą AVANDAMET paros dozę reikia padalyti į dvi dalis.

Prieš paskiriant AVANDAMET, roziglitazono dozė gali būti nutitruojama (papildomai skiriant kartu su optimalia metformino doze).

Jei kliniškai priimtina, monoterapija metforminu gali būti iš karto pakeista gydymu AVANDAMET.

Vartojant AVANDAMET su valgiu ar tuoj po jo, galima sumažinti metformino sukeltus virškinimo trakto simptomus.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistiniaisiais preparatais (roziglitazonu, metforminu ir sulfonilurėjos preparatu) (žr. 4.4 skyrių)

- Pacientai, gydomi metforminu ir sulfanilurėja: jei tinka, AVANDAMET galima pradėti gydyti nuo 4 mg/per parą roziglitazono ir ta doze metformino, kuri pakeičia vartojamą. Pacientams, gydomiems roziglitazono ir sulfanilurėjos deriniu, vaisto sudėtinės dalies roziglitazono dozė gali būti didinama iki 8 mg per parą tik pacientą nuodugniai ištyrus, kad būtų įvertintas nepageidaujamų reakcijų, galinčių kilti dėl skysčių susilaikymo, pavojus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Pacientai, gydomi trimis geriamaisiais vaistais: jei tinka, AVANDAMET gali pakeisti jau vartojamas roziglitazono ir metformino dozes.

Jei tinka, norint supaprastinti gydymą, AVANDAMET gali pakeisti roziglitazoną ir metforminą, vartojamus gydant dviem ar trimis geriamaisiais vaistais.

Senyvo amžiaus pacientai

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus, o pagyvenusių pacientų inkstų funkcija turi tendenciją silpnėti, jiems vartojant AVANDAMET, reikėtų reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems pablogėjusi inkstų funkcija

AVANDAMET nereikėtų skirti pacientams, kuriems yra susilpnėjusi arba sutrikusi inkstų funkcija, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikai ir paaugliai

AVANDAMET nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes nėra duomenų apie šio vaisto vartojimo saugumą ir efektyvumą šios amžiaus grupės pacientams (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

AVANDAMET neskiriamas pacientams, kuriems yra:

- Padidėjęs jautrumas roziglitazonui, metformino hidrochloridui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Širdies nepakankamumas ar anamnezėje buvęs širdies nepakankamumas (Niujorko širdies asociacijos (angl. *NYHA*) klasė nuo I iki IV).
- Ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ir MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, tokios kaip:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai persirgęs miokardo infarktas,
 - šokas.
- Kepenų funkcijos pablogėjimas.
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.4 skyrių).
- Diabetinė ketoacidozė ar diabetinė prekoma.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas arba inkstų funkcijos sutrikimas, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, tokios kaip:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas,
 - intraveninis kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, skyrimas (žr. 4.4 skyrių),
 - laktacija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė - reta, bet labai rimta metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Praneštuose atvejuose laktatinė acidozė visų pirma pasitaikė pacientams diabetikams, gydomiems metforminu, kuriems buvo žymus inkstų funkcijos nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnis gali ir turėtų sumažėti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė. Laktatinei acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmai ir hipotermija, pereinantį į komą. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų/piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas skiriasi pro inkstus, reikėtų reguliariai tirti kreatinino koncentraciją serume:

- Mažiausiai vieną kartą per metus pacientams su normalia inkstų funkcija.
- Mažiausiai nuo dviejų iki keturių kartų per metus pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume yra ties viršutine normos riba, ir senyvo amžiaus pacientams.

Senyvo amžiaus pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir besimptomis. Ypatingo atsargumo reikia tais atvejais, kai inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., pradėjus gydymą antihipertenziniais vaistais ar diuretikais, arba pradėjus gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais (NPV).

Skysčių sulaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas priklausomai nuo dozės gali sulaikyti skysčius. Reikėtų individualiai įvertinti galimą skysčių sulaikymo įtaką kūno masės padidėjimui, kadangi labai retai buvo gaunama pranešimų, kad greitas ir didelis svorio augimas yra skysčių sulaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ir sulfanilšlurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčių susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pasireiškus bet kokiam širdies būklės pablogėjimui, AVANDAMET skyrimą reikia nutraukti.

Vartojant AVANDAMET kartu su sulfonilurėja ar insulinu gali padidėti skysčių susilaikymo organizme ir širdies nepakankamumo pavojus (žr. 4.8 skyrių). Nusprendžiant pradėti gydyti AVANDAMET kartu su sulfonilurėja, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Ypač atidžiai reikia stebėti pacientus, jei AVANDAMET vartojamas kartu su insulinu ar kartu su sulfonilurėja.

Širdies nepakankamumas dažniau nustatytas pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs širdies nepakankamumas; be to, edema ir širdies nepakankamumas dažniau pastebėti senyviems pacientams ir ligoniams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu. Vyresniems kaip 75 metų pacientams vaistinių preparatą reikia skirti atsargiai, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Kadangi NVNU, insulinas ir roziglitazonas – visi susiję su skysčių sulaikymu, skiriant juos kartu, gali padidėti edemos grėsmė.

Derinimas su insulinu

Klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumo atvejų nustatyta daugiau, kai roziglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu. Tiek insulinas, tiek roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, o vartojami kartu jie gali padidinti edemos ir išeminės širdies ligos pavojų. Gydant roziglitazonu insulino galima pridėti tik išskirtiniais atvejais ir atidžiai stebint pacientą.

Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinių rizikos padidėjimu. Vis dėlto remiantis turimų duomenų visuma, išvados dėl miokardo išemijos rizikos negalutinės (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sergančius išemine širdies liga ir (arba) periferinių arterijų liga, yra nedaug. Dėl to, atsargumo dėlei, tokiems pacientams, ypač kuriems yra miokardo išemijos simptomų, roziglitazono skirti nerekomenduojama.

Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Kontroliuotų klinikinių roziglitazono tyrimų metu pacientai, sergantys ūmiu koronariu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškiny, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos tikrinimas

Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl visiems pacientams, prieš pradedant gydymą AVANDAMET, reikėtų ištirti kepenų fermentus, o vėliau periodiškai tikrinti pagal kliniškes indikacijas. Nereikėtų pradėti gydyti AVANDAMET tų pacientų, kuriems padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT > 2,5 karto virš normos) ar kuriems yra bet kokių kepenų ligos požymių. Jei gydymo AVANDAMET metu ALT padidėja > 3 kartus virš normos, kaip galima greičiau reikėtų pakartotinai įvertinti kepenų fermentus. Jei ALT išlieka > 3 kartus padidėjęs virš normos, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda simptomų, tokių kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, nuovargis, anoreksija ir (arba) tamsus šlapimas, galinčių rodyti kepenų disfunkciją, reikėtų patikrinti kepenų fermentus. Ar tęsti paciento gydymą AVANDAMET, turi nulemti laboratoriniai tyrimai. Atsiradus geltai, gydymą reikėtų nutraukti.

Akies sutrikimai

Vaistą atidavus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią diabetinę tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidinedionus, tarp jų roziglitazoną. Daugumai šių pacientų kartu išsivystė periferinė edema. Nėra aišku, ar tinklainės dėmės edema tiesiogiai susijusi su roziglitazono vartojimu, bet gydytojai turi žinoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę, jei pacientai skundžiasi regėjimo aštrumo sutrikimu, ir pasiūsti pacientą oftalmologškai ištirti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu pastebėtas nuo dozės priklausomas svorio padidėjimas, kuris būdavo didesnis, kai kartu buvo vartojamas insulinas. Todėl reikia atidžiai stebėti svorį, nes tai gali būti susiję su skysčių kaupimusi, kuris gali sudaryti sąlygas širdies nepakankamumui.

Anemija

Gydymas roziglitazonu priklausomai nuo dozės yra susijęs su hemoglobino koncentracijos mažėjimu. Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo maža hemoglobino koncentracija, yra didesnė anemijos rizika gydymo AVANDAMET metu.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems AVANDAMET su sulfonilurėja ar insulinu, gali grėsti nuo dozės priklausoma hipoglikemija. Tokius ligonius reikia atidžiai stebėti. Jiems gali prireikti mažinti kurio nors kartu skiriamo preparato dozę.

Operacijos

Kadangi AVANDAMET sudėtyje yra metformino hidrochlorido, gydymą reikėtų nutraukti 48 valandas prieš pasirinktą operaciją taikant bendrąją nejautrą ir po to jį atnaujinti po 48 valandų.

Kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas radiologinių tyrimų metu gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą. Todėl dėl AVANDAMET sudėtyje esančios veikliosios medžiagos

metformino gydymą reikia nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaulų sutrikimai

Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad pacientams, vartojantiems roziglitazono (ypač moterims), kaulų lūžiai įvyksta dažniau (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pasireiškė viršutinių galūnių lūžiai ir distalinės dalies apatinių galūnių lūžiai. Moterims padidėjęs dažnis buvo pastebėtas po pirmųjų gydymo metų ir išliko, taikant ilgalaikį gydymą. Slaugant pacientus, gydomus roziglitazonu, ypač moteris, reikia turėti omenyje kaulų lūžių riziką.

Kiti įspėjimai

Klinikinių tyrimų metu moterys, kurioms yra premenopauzė, gavo roziglitazono. Nors ikiklinikiniuose tyrimuose (žr. 5.3 skyrių) buvo stebėtas hormoninis disbalansas, jokių reikšmingų nepageidaujamų efektų, susijusių su menstruacijų sutrikimais, nustatyta nebuvo. Kaip pagerėjusio jautrumo insulinui pasekmė toms pacientėms, kurioms ovuliacija nevyko dėl atsparumo insulinui, gali atsirasti ovuliacija. Pacientės turėtų žinoti, kad yra rizika pastoti (žr. 4.6 skyrių).

AVANDAMET turėtų būti vartojama atsargiai, kai kartu skiriama CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba induktorių (pvz., rifampicino), dėl galimo poveikio roziglitazono farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių). Be to, AVANDAMET reikia atsargiai skirti vartoti kartu su vaistiniais preparatais, pasižymintiais katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie yra išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., su cimetidinu), nes jie veikia metformino farmakokinetiką. Būtina kruopščiai sekti cukraus kiekį kraujyje. AVANDAMET dozė turi būti parenkama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą ar diabeto gydymo pakeitimus.

Visi pacientai turėtų toliau laikytis dietos, taisyklingai paskirstant angliavandenius per parą. Turintys antsvorį pacientai turėtų toliau laikytis energiškai apribotos dietos.

Diabeto kontrolei reikėtų reguliariai atlikti inkstų laboratorinius tyrimus.

AVANDAMET tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų nereikėtų skirti pacientams, turintiems retų paveldėtų galaktozės netoleravimo sutrikimų. Lapp laktazės nepakankamumą ar gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neatlikta jokių formalių AVANDAMET sąveikos tyrimų, tačiau klinikinių tyrimų metu ir platus klinikinis veikliųjų medžiagų vartojimas kartu neatskleidė jokios netikėtos sąveikos. Tolesniuose teiginiuose atspindima visa prieinama informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (roziglitazoną ir metforminą).

Dėl AVANDAMET veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.4 skyrių) padidėja laktatinės acidozės rizika ūminio apsinuodijimo alkoholiu metu (ypač badaujant, esant blogai mitybai ar kepenų funkcijos nepakankamumui). Reikia vengti alkoholio vartojimo ar vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Vaistiniai preparatai, pasižymintys katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., cimetidinas) gali sąveikauti su metforminu, užimdami jo vietą bendrose inkstų kanalėlių perkėlimo sistemose. Tyrimas, atliktas su septyniais sveikais savanoriais parodė, kad jiems skiriant 400 mg cimetidino dozę du kartus per parą, padidėja sisteminė metformino ekspozicija (AUC) 50 % ir C_{max} – 81 %. Todėl kartu skiriant katijoninėmis funkcinėmis savybėmis pasižymintį vaistinių preparatų, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose, reikia gerai apsvarstyti rekomenduojamas dozes ir atitinkamai jas keisti, priklausomai nuo glikemijos, kurią reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose *in vitro* pademonstruota, kad roziglitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8, ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Roziglitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina roziglitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujamų reiškinių rizika, gali tecti mažinti roziglitazono dozę. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Roziglitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja roziglitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką roziglitazono poveikiui. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nesitikima.

Jokios kliniškai pastebimos farmakokinetinės sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su geriamaisiais antihiperглиkeminiais vaistais, glibenklamidu ir akarboze, nenustatyta.

Nestebėta jokios kliniškai svarbios sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu.

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą, todėl gali kumuliuotis metforminas ir atsirasti laktatinės acidozės grėsmė. Metformino vartojimą reikėtų nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius.

Deriniai, kuriuos vartoti reikia atsargiai

Gliukokortikoidai (skiriami sistemiskai ir lokaliai), beta-2adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi būdingu hiperglikemizuojančiu aktyvumu. Dėl to pacientus reikėtų įspėti bei dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikia pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

AKF inhibitoriai gali mažinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikėtų pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra jokių ikiklinikinių ar klinikinių duomenų apie AVANDAMET poveikį nėštumui ir laktacijai .

Yra duomenų, kad roziglitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra adekvačių duomenų apie roziglitazono vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Todėl AVANDAMET nereikėtų vartoti nėštumo metu. Jei pacientė ketina pastoti ar pastoja, gydymą AVANDAMET reikia nutraukti, nebent tikėtina nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Tyrimuose su gyvūnais tiek roziglitazonas, tiek metforminas buvo aptinkami piene. Nežinoma, ar žindant vaistas gali paveikti kūdikį. Todėl žindančios moterys neturėtų vartoti AVANDAMET (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AVANDAMET gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia ar veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena AVANDAMET veikliąja medžiaga. Nepageidaujama reakcija, pasireiškinti skiriant fiksuotos dozės derinį, nurodoma tik tada,

jei ji nepasireiškė skiriant atskirą AVANDAMET komponentą arba pasireiškė dažniau skiriant derinį, nei atskirą vaisto komponentą.

Kiekvienos gydymo schemos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Su doze siejamų nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės atspindi didžiausią roziglitazono dozę. Sudarant dažnio grupes nebuvo atsižvelgiama į kitus veiksnius, įskaitant tyrimų trukmės svyravimus, prieš tai buvusias sąlygas ir pradinę paciento būklę. Nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės sudarytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir gali neatspindėti nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių klinikinėje praktikoje, dažnio. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($\geq 1/10000$, įskaitant pavienius atvejus).

AVANDAMET

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų duomenys patvirtino, kad kartu vartojant roziglitazoną su metforminu, nepageidaujamų reakcijų pobūdis panašus į nepageidaujamąsias reakcijas, atsirandančias vartojant šiuos du vaistinius preparatus. Atliktų su AVANDAMET tyrimų duomenys taip pat atitinka šių nepageidaujamų reakcijų pobūdį.

Klinikinių tyrimų duomenys (prie gydymo AVANDAMET pridėjus insulino) Vieno tyrimo metu ($n=322$), kada pacientams, gydomiems AVANDAMET, buvo papildomai skiriamas insulinas, nepastebėta naujų nepageidaujamų reiškinių, be jau nustatytų, taikant kombinuotas gydymo schemas su AVANDAMET ar roziglitazonu.

Kai vartojamas AVANDAMET derinys su insulinu, padidėja pavojus, kad gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių kaip skysčio susilaikymas organizme ir hipoglikemija.

Roziglitazonas

Klinikinių tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai nurodomos toliau pagal organų klases ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės, dažnis atspindi didesnę roziglitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos, peržiūrėjus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 5000 roziglitazonu gydytų pacientų, rezultatus. Pagal organų klases nepageidaujamos reakcijos, gydant vien roziglitazonu, išvardytos mažėjančiu dažniu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal reakcijos sunkumą.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo, gydant roziglitazonu duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio		
	Monoterapija roziglitazonu	Roziglitazonas su metforminu	Roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
anemija	dažnai	Dažnai	dažnai
granulocitopenija			dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
hipercholesterolemija ¹	dažnai	Dažnai	dažnai
hipertrigliceridemija	dažnai		
hiperlipemija	dažnai	Dažnai	dažnai
svorio padidėjimas	dažnai	Dažnai	dažnai
padidėjęs apetitas	dažnai		
hipoglikemija		Dažnai	labai dažnai
Nervų sistemos sutrikimai			
svaigulys*		Dažnai	
galvos skausmas*			dažnai
Širdies sutrikimai			
širdies nepakankamumas ²		Dažnai	dažnai
širdies išemija	dažnai	Dažnai	dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai			
vidurių užkietėjimas	dažnai	Dažnai	dažnai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai			
kaulų lūžiai ⁴	dažnai	dažnai	
mialgija*			dažnai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
edema	dažnai	Dažnai	labai dažnai

*Šių reiškinių dažnis, laikant, kad placebo grupė klinikinio tyrimo metu buvo pagrindinė, yra „dažni“.

¹Hipercholesterolemija pastebėta 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trimis geriamaisiais vaistais). Bendro cholesterolio kiekio padidėjimas buvo sąlygotas ir MTL, ir DTL padidėjimo, bet bendro cholesterolio santykis su DTL nekito, o ilgalaikio tyrimo metu pagerėjo. Šie padidėjimai buvo nežymūs ir paprastai dėl to nereikėjo nutraukti gydymo.

²Širdies nepakankamumo atvejų padaugėjo, kai roziglitazonas buvo pridėtas prie sulfanilurėjos preparato (gydant šiais dviem arba trimis vaistiniais preparatais). Tokių atvejų buvo daugiau, kai pacientai vartojo 8 mg roziglitazono, nei vartojant 4 mg roziglitazono (bendra paros dozė). Pagrindinio dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu, gydant trimis geriamaisiais vaistais, širdies nepakankamumas pasireiškė 1,4 % atvejų, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilurėja. Vartojant roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnumas buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Placebu kontroliuojamas vienu metų trukmės tyrimas su pacientais, sergančiais staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I–II klasės), parodė, kad širdies nepakankamumas pablogėjo 6,4 % pacientų, gydytų roziglitazonu, palyginti su 3,5 % vartojusiųjų placebo.

³ Atlikus bendrąją retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant deriniais su roziglitazonu – 2,00 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe – 1,53 %, kai pacientai roziglitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėdavo, kai roziglitazonas būdavo skiriamas jau gydomiems insulinu ir sergantiems išemine širdies liga bei vartojantiems nitratus pacientams. Atnaujinant šią retrospektyvią analizę, buvo įtraukti 10 kitų tyrimų duomenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, bet dar nebuvo gauti pirminės analizės metu, kuriais remiantis, bendras reiškinių, kurie paprastai būna susiję su širdies išemija, dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė: taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, 2,21 %, palyginti su 2,08 %, vartojant aktyvią palyginamąją medžiagą ar placebo [SR 1,098 (95 % PI 0,809–1,354)]. Perspektyviojo kardiovaskulinių baigčių tyrimo (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų) svarbiausioji vertinamoji kardiovaskulinės mirties ar gydymo ligoninėje baigtis roziglitazono ir aktyvaus palyginamojo preparato grupėje buvo panaši [SR 0,99 (95 % PI 0,85–1,16)]. Didelio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo gerai prieš tyrimą atrinkti pacientai, duomenimis, jungtinės vertinamosios miokardo infarkto ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos baigties dažnis taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, buvo 17,46 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų, o vartojant kitokius vaistinius preparatus nuo diabeto, 17,57 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų [santykinė rizika 0,93 (95 % pasikliautinis intervalas 0,80–1,10)]. Kiti du ilgalaikiai, perspektyvieji, atsitiktinių imčių, kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (9620 pacientų, vidutinė kiekvieno tyrimo trukmė > 3 metų), kuriuose roziglitazonas buvo palygintas su kitais registruotais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba su placebo, tokios galimos miokardo išemijos rizikos nepatvirtino. Vertinant visus turimus duomenis apie miokardo išemijos riziką, galutinių išvadų padaryti negalima.

⁴ Ilgalaikiai tyrimai rodo kaulų lūžių dažnio padidėjimą pacientams, ypač moterims, vartojant roziglitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis roziglitazoną vartojančioms moterims buvo 9,3 % (2,7 paciento per 100 paciento metų), palyginti su 5,1 % (1,5 paciento per 100 paciento metų), vartojant metforminą, arba 3,5 % (1,3 paciento per 100 paciento metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje roziglitazono grupėje, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe [8,3 %, palyginti su 5,3 %, santykinė rizika 1,57 (95 % PI 1,26–1,97)]. Pasirodė, kad lūžių rizika yra didesnė moterims, palyginti su kontroline grupe [11,5 %, palyginti su 6,3 %, santykinė rizika 1,82 (95 % PI 1,37–2,41)], nei vyrams, palyginti su kontroline grupe [5,3 %, palyginti su 4,3 %, santykinė rizika 1,23 (95 % PI 0,85–1,77)]. Būtina sukaupti daugiau duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar lūžių rizika vyrams po ilgalaikio stebėjimo padidėja. Daugiausiai pasitaikė viršutinių galūnių ir distalinės apatinių galūnių dalies lūžių (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu metodu atliktuose klinikiniuose tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau nei trigubai viršijantis viršutinę normos ribą, buvo pastebėtas taip pat dažnai, kaip ir placebo grupėje (0,2 %) ir rečiau, negu vartojant aktyvius palyginamuosius preparatus (0,5 % vartojant metforminą/sulfonilurėją). Su kepenų ir tulžies latakų sistema susijusių nepalankių įvykių dažnis buvo <1,5, bet kurioje gydymo grupėje ir buvo toks pat, kaip ir placebo grupėje.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant roziglitazoną jam patekus į rinką.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal duomenis, gautus rozigitazonui patekus į rinką

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
greitas ir didelis svorio priaugimas	Labai retai
Imuninės sistemos sutrikimai (žr. Odos ir poodinio audinio sutrikimai)	
anafilaksinė reakcija	Labai retai
Akių sutrikimai	
tinklainės dėmės edema	Retai
Širdies sutrikimai	
kongestinis širdies nepakankamumas ir plaučių edema	Retai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimas, pirmiausiai pasireiškiantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu ⁵	Retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai (žr. Imuninės sistemos sutrikimai)	
angioedema	Labai retai
odos reakcijos (pvz., niežulys, dilgėlinė, bėrimas)	Labai retai

⁵ Buvo gauta pranešimų apie retus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir hepatoceliulinės disfunkcijos atvejus. Labai retai, tačiau buvo pranešimų apie mirtinus atvejus.

Metforminas

Klinikinių tyrimų duomenys ir duomenys vaistui patekus į rinką

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal organų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, prieinamoje ES.

3 lentelė. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką.

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	
skrandžio ir žarnyno simptomai ⁶	Labai dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
laktinė pieno rūgšties acidozė	Labai retai
vitamino B12 nepakankamumas ⁷	Labai retai
Nervų sistemos sutrikimai	
metalo skonis burnoje	Dažnai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimai	Labai retai
hepatitas	Labai retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
dilgėlinė	Labai retai
eritema	Labai retai
niežulys	Labai retai

⁶ Labai dažni virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmai ir apetito netekimas dažniau atsiranda gydymo pradžioje ir dažniausiai praeina savaime.

⁷ Ilgai gydant metforminu sumažėja vitamino B12 absorpcija, dėl to kartais gali atsirasti klinikai reikšmingas vitamino B12 nepakankamumas (t. y. megaloblastinė anemija).

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie AVANDAMET perdozavimą nėra.

Yra negausių duomenų apie roziglitazono perdozavimą žmonėms. Klinikinių tyrimų su savanoriais metu buvo skiriamos vienkartinės roziglitazono dozės iki 20 g, ir jos buvo gerai toleruojamos.

Gausus metformino perdozavimas (ar laktinės acidozės rizikos veiksniai) gali sukelti laktatinę acidozę – kritinę būklę, kurią privaloma gydyti ligoninėje.

Perdozavimo atveju rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą, kuris apsprendžiamas paciento klinikinės būklės. Hemodializė - efektyviausias būdas laktatams ir metforminui pašalinti, tačiau roziglitazonas yra stipriai sujungtas su baltymais ir hemodializuojant nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas: A10BD03.

AVANDAMET – dviejų antihiperглиkeminių vaistų derinys, kuris pasižymi papildomu veikimo mechanizmu, gerinančiu gliukemijos kontrolę II tipo diabetu sergantiems pacientams; roziglitazono maleatas priklauso tiazolidindionų klasei, o metformino hidrochloridas priklauso biguanidų klasei.

Tiazolidindionai visų pirma silpnina atsparumą insulinui, o biguanidai mažina endogeninės gliukozės gamybą kepenyse.

Roziglitazonas

Roziglitazonas – selektyvus ląstelių branduolių receptorių PPAR γ (peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamų gama receptorių) agonistas, priklausantis antihiperглиkeminių vaistų tiazolidindionų klasei. Jis mažina glikemiją, susilpnindamas atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse.

Antihiperглиkeminis roziglitazono poveikis buvo įrodytas, panaudojus daug II tipo diabeto modelių su gyvūnais. Be to, roziglitazonas išsaugo β -ląstelių funkciją, ką parodo kasos salelių masės ir insulino kiekio padidėjimas, bei apsaugo nuo akivaizdžios hiperглиkemijos atsiradimo II tipo diabeto modeliuose su gyvūnais. Roziglitazonas nestimuliuoja insulino sekrecijos kasoje ir nesukelia hipoglikemijos žiurkėms ir pelėms. Pagrindinis metabolitas (parahidroksisulfatas), kuriam būdingas didelis afinitetas tirpiems žmogaus PPAR γ , pasižymėjo stipriu veikimu gliukozės tolerancijos bandymuose su nutukusiomis pelėmis. Šio stebėjimo klinikinė reikšmė nebuvo visiškai išaiškinta.

Klinikiniuose tyrimuose roziglitazono gliukozę mažinantis poveikis pradžioje buvo laipsniškas, artimas maksimaliam sumažėjimui nevalgius (GPN – gliukozė plazmoje nevalgius), ir buvo akivaizdus po maždaug 8 gydymo savaitių. Pagerėjusi glikemijos kontrolė pasireiškė gliukozės kiekio sumažėjimu tiek nevalgius, tiek ir po valgio.

Roziglitazonas yra susijęs su kūno masės padidėjimu. Šio poveikio mechanizmo tyrimai parodė, kad iš esmės kūno masės didėjimą lemia intensyvus riebalų kaupimasis poodyje, mažėjant visceraliniams riebalams ir riebalų sandarumams kepenyse.

Atitinkamai veikimo mechanizmui, roziglitazonas kartu su metforminu mažina atsparumą insulinui ir pagerina kasos β -ląstelių funkciją. Pagerėjusi glikemijos kontrolė taip pat buvo susijusi su pastebimu laisvųjų riebalų rūgščių sumažėjimu. Skirtingų, bet papildančių vienas kitą veikimo mechanizmų dėka kombinuotas gydymas roziglitazonu ir metforminu sąlygoja papildomą poveikį, reguliuojant glikemiją II tipo diabetu sergantiems pacientams.

Tyrimuose, kurių maksimali trukmė buvo treji metai, vartojant roziglitazoną vieną ar du kartus per parą kartu su metforminu, pasiektas ilgalaikis glikemijos reguliacijos pagerėjimas (GPN ir HbA_{1c}). Turintiems atsvorį pacientams gliukozę mažinantis efektas buvo ryškesnis. Gydymo rezultatų tyrimas su roziglitazonu nebuvo užbaigtas, todėl ilgalaikė, su pagerėjusia glikemijos reguliacija susijusi nauda, vartojant roziglitazoną, nebuvo įrodyta.

Aktyvus kontroliuojamas 24 savaitių trukmės klinikinis tyrimas (roziglitazonas iki 8 mg per parą arba metforminas iki 2000 mg per parą) buvo atliktas su 197 vaikais (10–17 metų amžiaus), sergančiais 2 tipo diabetu. HbA_{1c} pagerėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis, statistiškai reikšmingas buvo tik metformino grupėje. Nepastebėta, kad roziglitazonas būtų pranašesnis už metforminą. Po gydymo roziglitazonu vaikams nenustatyta kokių nors naujų su saugumu susijusių reiškinių, palyginti su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu. Nėra duomenų apie ilgalaikį efektyvumą ir saugumą vaikams.

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris kontroliuojamasis ADOPT tyrimas (angl., *A Diabetes Outcome Progression Trial* – diabeto baigčių progresavimo tyrimas), kurio metu 4351 vaistiniais preparatais negydytas asmuo, kuriam neseniai diagnozuotas (≤ 3 metų) 2 tipo diabetas, buvo gydytas 4–6 metus (vidutinė gydymo trukmė 4 metai) ir gydymas 4–8 mg roziglitazono paros doze buvo palygintas su gydymu metforminu (nuo 500 mg iki 2000 mg per parą) ar glibenklamidu (nuo 2,5 mg iki 15 mg per parą). Gydymas roziglitazonu tyrimo metu (iki 72 gydymo mėnesių) reikšmingai mažino monoterapijos neveiksmingumo riziką (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius $> 10,0$ mmol/l) 63 %, palyginti su glibenklamidu (HR 0,37, PI 0,30–0,45), ir 32 %, palyginti su metforminu (HR 0,68, PI 0,55–0,85). Perskaičiavus, kaupiamasis gydymo nepakankamumo dažnis buvo 10,3 % vartojant roziglitazoną, 14,8 % vartojant metforminą ir 23,3 % vartojant glibenklamidą. Iš viso atitinkamai 43

%, 47 % ir 42 % asmenų roziglitazono, glibenklamido ir metformino grupėse nutraukė tyrimą dėl kitokių priešasčių nei monoterapijos nepakankamumas. Šių reiškinių įtaka ligos progresavimui arba mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms komplikacijoms nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko žinomus nepageidaujamus reiškinis, būdingus kiekvienam gydymo būdai, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant roziglitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padažnėjimas roziglitazoną vartojančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atliktas didelis (4447 tiriamųjų) atviras perspektyvusis kontroliuojamasis *RECORD* (angl. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* – roziglitazono įtakos diabeto ligonių širdies vertinamosioms baigtims ir gliukozės koncentracijos kraujyje reguliacijai įvertinimas) tyrimas (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų), kuriame dalyvavo 2 tipo diabeto ligoniai, kurių būklė buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu arba sulfanilurės dariniais, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir papildomai vartojo arba roziglitazoną, arba metforminą, arba sulfanilurę. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priešasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių. Vidutinės vartotos dozės atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje nurodytos toliau esančioje lentelėje:

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas †	Vidutinė (SN) dozė atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje
Roziglitazonas (arba SU darinys, arba metforminas)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurės darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurės dariniu)	1995,5 (682,6) mg

* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurės darinio (glibenklamido ar glikazido) dozės (t. y. maždaug pusė didžiausios dozės).

† Pacientai, kuriems buvo taikytas paskirtas gydymas kartu su tinkamu pagrindiniu gydymo būdu, ir buvo įvertinti duomenys.

Koreguotos svarbiausios vertinamosios baigties reiškinių roziglitazono grupėje (321/2220), palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe (323/2227) (SR 0,99, PI 0,85-1,16), skirtumų nepastebėta, kai prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį, kriterijus lygus 1,20 (prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį $p = 0,02$). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties SR ir PI buvo: mirtis dėl visų priešasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių (SR 0,84, PI 0,59-1,18), ūminis miokardo infarktas (SR 1,14, PI 0,80-1,63) ir insultas (SR 0,72, PI 0,49-1,06). Aštuoniolika mėnesių trukusios tyrimo dalies duomenimis, papildomai paskyrus roziglitazoną, gydant dviem vaistinėmis preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurės darinio ir metformino deriniu. Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu taikytas gydymas dvigubu deriniu, galutinės analizės po 5 metų duomenimis, koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginti su pradiniu, nustatytas 0,14 %, vartojančių papildomai roziglitazoną kartu su metforminu, palyginti su 0,17 % padidėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai sulfanilurės darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų $p < 0,0001$). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurės dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurės dariniu, organizme (gydymo skirtumo $p = 0,0083$). Nustatytas reikšmingas širdies nepakankamumo (mirtino ir nemirtino) (SR 2,10, PI 1,35-3,27) ir kaulų lūžių (santykinė rizika 1,57, PI 1,26-1,97) padažnėjimas, taikant gydymą pagal planą, pagal kurį buvo vartojama roziglitazono, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato vartojimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš viso 564 pacientai pasitraukė iš kardiovaskulinio stebėjimo, iš jų 12,3 % roziglitazono grupės pacientų ir 13 % kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo stebėjimo dėl kardiovaskulinių reiškinių sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priešasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

Metforminas

Metforminas – biguanidas, pasižymintis antihiperглиkeminio poveikiu, mažinantis tiek bazinę, tiek ir glikemiją plazmoje po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

- Slopindamas gliukoneogenezę bei glikogenolizę, mažina gliukozės gamybą kepenyse.
- Raumenyse, saikingai padidindamas jautrumą insulinui, pagerina gliukozės įsisavinimą ir utilizaciją periferijoje.
- Lėtindamas gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse.

Metforminas didina specialiųjų gliukozės pernešėjų (GLUT-1 ir GLUT-4) transportinį pajėgumą.

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomąsias dozes, vidutinės trukmės ar ilgalaikiuose klinikuose tyrimuose: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų koncentracijas.

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo diabeto atveju. Turinčių atsvarį pacientų, kurių gydymas die ta nebuvo efektyvus, gydymo metforminu gautų rezultatų analizė parodė:

- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusių bet kokių komplikacijų rizikos sumažėjimą metformino grupėje (29,8 įvykių/1000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0023$, ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0034$.
- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusio mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dieta - 12,7 įvykių/1000 pacientų per metus, $p = 0,017$.
- Reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje - 13,5 įvykių/1000 pacientų per metus, lyginant su dietos - 20,6 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,011$), ir lyginant su kombinuoto gydymo sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis - 18,9 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,021$).
- Reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metformino - 11 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dietos - 18 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

AVANDAMET

Rezorbcija

Jokių statistiškai reikšmingų rezorbcijos savybių skirtumų nebuvo tarp roziglitazono ir metformino, esančių AVANDAMET tablečių sudėtyje, ir atitinkamai tarp roziglitazono maleato ir metformino hidrochlorido, esančių tabletėse.

Skiriant AVANDAMET sveikiems savanoriams, maistas neturėjo reikšmės roziglitazono ir metformino PPKK (plotui po koncentracine kreive). Pavalgius C_{max} buvo mažesnė (22 % roziglitazonui ir 15 % metforminui), t_{max} vėlavo (vidutiniškai 1,5 val. roziglitazonui ir 0,5 val. metforminui). Šis maisto poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Toliau pateikti duomenys rodo farmakokinetines atskirų AVANDAMET veikliųjų medžiagų savybes.

Roziglitazonas

Rezorbicija

Absolūtus roziglitazono tiek 4 mg, tiek 8 mg dozių biologinis prieinamumas yra apie 99 %. Didžiausia roziglitazono koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 1 valandos. Koncentracija plazmoje maždaug proporcinga visam gydomųjų dozių diapazonui.

Skiriant roziglitazoną su maistu, bendra ekspozicija nepakito (PPKK), nors nežymiai sumažėjo C_{max} (apie 20 – 28 %) ir vėlavo t_{max} (apie 1,75 val.), lyginant su duomenimis, gautais nevalgius. Šie maži pokyčiai kliniškai nereikšmingi, todėl nebūtina skirti roziglitazono tam tikru laiku, priklausomai nuo valgymo. Padidėjusi skrandžio pH neveikia roziglitazono rezorbicijos.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikiems savanoriams yra apie 14 l. Didelė roziglitazono dalis sujungiama kraujo plazmos baltymais (apie 99,8 %), ir tai nepriklauso nuo vaisto koncentracijos bei amžiaus. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) sujungimo laipsnis su baltymais yra labai didelis (> 99,99 %).

Metabolizmas

Roziglitazonas metabolizuojamas dideliu laipsniu ir nepakitusių pavidalų pirminis junginys neišskiriamas. Pagrindinis metabolizmo būdas yra N-demetilavimas ir hidroksilinimas, po to vyksta konjugacija su sulfatu ir gliukurono rūgštimi. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) reikšmė bendram antihiperглиkeminiam poveikiui žmonėms nėra visiškai išaiškinta, todėl neatmetama galimybė, kad metabolitai gali įnešti savo aktyvumo dalį. Tačiau tai nekelia nerimo dėl saugumo tam tikroms grupėms, nes esant kepenų funkcijos pablogėjimui, vaistas ir taip kontraindikuotinas, be to, III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo daug pagyvenusių pacientų ir pacientų su lengvo bei vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimu.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad roziglitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8 ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Kadangi *in vitro* roziglitazonas pastebimai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, yra maža tikimybė, kad galima nuo metabolizmo priklausoma sąveika su medžiagomis, metabolizuojamomis šiais P450 fermentais. Kaip parodyta *in vitro*, roziglitazonas vidutiniškai slopina CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ir mažai slopina CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (žr. 4.5 skyrių). *In vivo* sąveikos tyrimai su varfarinu parodė, kad roziglitazonas nesąveikauja su CYP2C9 substratais.

Eliminacija

Totalinis roziglitazono plazmos klirensas yra apie 3 l/h, o galinis pusinės eliminacijos periodas – apie 3 - 4 val. Skiriant roziglitazono vieną ar du kartus per parą, negauta jokių duomenų apie nelauktą jo susikaupimą. Pagrindinis išskyrimo būdas yra su šlapimu, ir tuo būdu išskiriama apie du trečdalius dozės, tuo tarpu su išmatomis išsiskiria apie 25 % dozės. Šlapime ir išmatose nerandama nepakitusių veikliųjų medžiagų. Pažymėjus radioaktyviomis medžiagomis, galinis radioaktyvumo pusinės eliminacijos periodas buvo apie 130 valandų, o tai rodo, kad metabolitų eliminacija yra lėta. Kartotinių dozių metu laukiama metabolitų kumuliacija plazmoje, ypač pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato), ir galima tikėtis 8 kartus didesnio jo susikaupimo.

Atskiros žmonių grupės

Lytis. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, ryškesnių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nebuvo.

Pagyvenusieji. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, nustatyta, kad amžius neturi reikšmingesnės įtakos roziglitazono farmakokinetikai.

Vaikai ir paaugliai: farmakokinetinė analizė, apimanti 96 vaikus nuo 10 iki 18 metų, sveriančius nuo 35 iki 178 kg, parodė vienodą vaikų ir suaugusiųjų vidutinį CL/F. Individualus vaikų CL/F buvo tokio pat diapazono kaip ir individualus suaugusiųjų CL/F. Atrodo, kad CL/F nesusijęs su amžiumi, bet vaikams didėja priklausomai nuo svorio.

Kepenų funkcijos pablogėjimas. Lyginant su sveikais, ciroze sergančių pacientų ir turinčių vidutinio laipsnio (Child-Pugh B) kepenų funkcijos pablogėjimą nesujungto su baltymais vaisto C_{max} ir PPKK buvo nuo 2 iki 3 kartų didesnis. Tarp sergančių asmenų nesujungto vaisto PPKK svyravimas buvo didelis ir skyrėsi net iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Nėra kliniškai reikšmingų rozigitazono farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos pablogėjimas ar terminalinės stadijos inkstų liga ir jau taikoma nuolatinė hemodializė.

Metforminas

Rezorbcija

Po išgertos metformino dozės t_{max} pasiekama per 2,5 val. Sveikiems savanoriams absoliutus 500 mg metformino tabletės biologinis prieinamumas yra apie 50 – 60. Išgertos dozės 20 – 30 nerezorbuojama ir išskiriama su išmatomis.

Išgerto metformino rezorbcija yra dalinė, šiam procesui būdinga isotinio kinetika. Manoma, kad metformino rezorbcijos farmakokinetika yra ne linijinė. Įprastiniu būdu dozuojuojant metforminą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 24 - 48 valandas ir apskritai yra mažesnė nei 1 µg/ml. Kontroliuojamais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad net skiriant maksimalias dozes, didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršija 4 µg/ml.

Maistas sumažina ir nežymiai pailgina metformino rezorbciją. Stebėta, kad išgėrus 850 mg dozę, didžiausia koncentracija plazmoje yra 40. mažesnė, 25. sumažėja PPKK, o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinių svarba nežinoma.

Pasiskirstymas

Sujungimas su baltymais yra nereikšmingas. Metforminas persiskirsto į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje, ir jos pasiekiamos beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis V_d svyruoja nuo 63 iki 276 l.

Metabolizmas

Metforminas su šlapimu išsiskiria nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min., kas rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdais. Po išgertos dozės galinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 6,5 val. Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos periodas pailgėja, ir tai sąlygoja metformino koncentracijos plazmoje padidėjimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta jokių tyrimų su gyvūnais, kartu vartojant abu preparatus, esančius AVANDAMET. Šie duomenys yra iš tyrimų, kurie atlikti su atskirais rozigitazono ir metformino preparatais.

Roziglitazonas

Tyrimų su gyvūnais metu stebėti nepageidaujami efektai, kurie gali būti svarbūs klinikai: plazmos tūrio padidėjimas, kurį lydi eritrocitų rodiklių sumažėjimas, ir širdies masės padidėjimas. Taip pat stebėtas kepenų masės, ALT aktyvumo (tik šunims) ir riebalinio audinio padidėjimas. Panašus poveikis stebėtas vartojant ir kitus tiazolidindionus.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu roziglitazono skyrimas žiurkėms viduriniu vėlyvuoju nėštumo periodu buvo susijęs su vaisiaus žuvimu ir sulėtėjusiu vaisiaus vystymusi. Be to, roziglitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse, mažino šių hormonų koncentraciją kraujo plazmoje ir taip veikė rujos/menstruacinį ciklą bei vaisingumą (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose su gyvūnais taikant šeiminės adenomatozinės polipozės (ŠAP) modelį, gydymui panaudojus roziglitazono, kurio dozė buvo 200 kartų didesnė už farmakologinę aktyvią jo dozę, padaugėjo tumorų išplitimas storioje žarnoje. Šio atrasto reiškinių svarba nežinoma. Tačiau *in vitro* roziglitazonas skatina žmogaus storosios žarnos vėžio ląstelių diferenciaciją ir mutageninių pokyčių atsistatymą. Be to, genotoksiškumo tyrimuose *in vivo* ir *in vitro* roziglitazonas neveikė genotoksiškai, o dviejų graužikų rūšių viso gyvenimo trukmės tyrimuose negauta jokių įrodymų apie storosios žarnos tumorus.

Metforminas

Įprastiniais farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, potencialaus kancerogeniškumo ir toksiškumo reprodukcijai ikiklinikiniais metformino tyrimais jokio ypatingo pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės užpildas:

Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Laktozės monohidratas
Povidonas (E1201)
Magnio stearatas

Tabletės dengianti plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Raudonasis geležies oksidas (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PVdC/aliuminis). Pakuotėse yra 28, 56, 112, 336 ir 360 tablečių. Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2003 10 20
Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2008 10 20

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (roziglitazono maleato) ir 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkamai - 780 mg metformino laisvos bazės).

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje tabletėje yra laktozės (maždaug 11 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

Geltonos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta “gsk” ir “2/1000” kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AVANDAMET skiriamas sergančiųjų II tipo cukriniu diabetu, ypač gydyti turintiems antsvorį pacientams:

- kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik geriamojo metformino dozes;
- gydant trimis geriamaisiais preparatais tuos ligonius, kuriems dviem vaistiniais preparatais, metforminu ir sulfonilurėja, skiriant jų maksimalias toleruojamas dozes, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skirtingiems dozavimo režimams patenkinti yra tiekiamos AVANDAMET tabletės skirtingomis dozėmis.

Įprasta pradinė AVANDAMET dozė yra 4 mg per parą roziglitazono ir 2000 mg per parą metformino hidrochlorido.

Po 8 savaičių roziglitazono dozė galima padidinti iki 8 mg per parą, jei reikia didesnės glikemijos kontrolės. Maksimali rekomenduojama AVANDAMET paros dozė yra 8 mg roziglitazono ir 2000 mg metformino hidrochlorido.

Visą AVANDAMET paros dozę reikia padalyti į dvi dalis.

Prieš paskiriant AVANDAMET, roziglitazono dozė gali būti nutitruojama (papildomai skiriant kartu su optimalia metformino doze).

Jei kliniškai priimtina, monoterapija metforminu gali būti iš karto pakeista gydymu AVANDAMET.

Vartojant AVANDAMET su valgiu ar tuoj po jo, galima sumažinti metformino sukeltus virškinimo trakto simptomus.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistinais preparatais (rozigitazonu, metforminu ir sulfanilurėjos preparatu) (žr. 4.4 skyrių)

- Pacientai, gydomi metforminu ir sulfanilurėja: jei tinka, AVANDAMET galima pradėti gydyti nuo 4 mg/per parą rozigitazono ir ta doze metformino, kuri pakeičia vartojamą. Pacientams, gydomiems rozigitazono ir sulfanilurėjos deriniu, vaisto sudėtinės dalies rozigitazono dozė gali būti didinama iki 8 mg per parą tik pacientą nuodugniai ištyrus, kad būtų įvertintas nepageidaujamų reakcijų, galinčių kilti dėl skysčių susilaikymo, pavojus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Pacientai, gydomi trimis geriamaisiais vaistais: jei tinka, AVANDAMET gali pakeisti jau vartojamas rozigitazono ir metformino dozes.

Jei tinka, norint supaprastinti gydymą, AVANDAMET gali pakeisti rozigitazoną ir metforminą, vartojamus gydant dviem ar trimis geriamaisiais vaistais.

Senyvo amžiaus pacientai

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus, o pagyvenusių pacientų inkstų funkcija turi tendenciją silpnėti, jiems vartojant AVANDAMET, reikėtų reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems pablogėjusi inkstų funkcija

AVANDAMET nereikėtų skirti pacientams, kuriems yra susilpnėjusi arba sutrikusi inkstų funkcija, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikai ir paaugliai

AVANDAMET nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes nėra duomenų apie šio vaisto vartojimo saugumą ir efektyvumą šios amžiaus grupės pacientams (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

AVANDAMET neskiriamas pacientams, kuriems yra:

- Padidėjęs jautrumas rozigitazonui, metformino hidrochloridui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Širdies nepakankamumas ar anamnezėje buvęs širdies nepakankamumas (Niujorko širdies asociacijos (angl. *NYHA*) klasė nuo I iki IV).
- Ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ir MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, tokios kaip:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai persirgęs miokardo infarktas,
 - šokas.
- Kepenų funkcijos pablogėjimas.
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.4 skyrių).
- Diabetinė ketoacidozė ar diabetinė prekoma.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas arba inkstų funkcijos sutrikimas, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, tokios kaip:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas,
 - intraveninis kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, skyrimas (žr. 4.4 skyrių),
 - laktacija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė - reta, bet labai rimta metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Praneštais atvejais laktatinė acidozė visų pirma pasitaikė pacientams diabetikams, gydomiems metforminu, kuriems buvo žymus inkstų funkcijos nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnis gali ir turėtų sumažėti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė. Laktatinei acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmai ir hipotermija, pereinant į komą. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų/piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas skiriasi pro inkstus, reikėtų reguliariai tirti kreatinino koncentraciją serume:

- Mažiausiai vieną kartą per metus pacientams su normalia inkstų funkcija.
- Mažiausiai nuo dviejų iki keturių kartų per metus pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume yra ties viršutine normos riba, ir senyvo amžiaus pacientams.

Senyvo amžiaus pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir besimptomis. Ypatingo atsargumo reikia tais atvejais, kai inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., pradėjus gydymą antihipertenziniais vaistais ar diuretikais, arba pradėjus gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais (NPV).

Skysčių sulaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas priklausomai nuo dozės gali sulaikyti skysčius. Reikėtų individualiai įvertinti galimą skysčių sulaikymo įtaką kūno masės padidėjimui, kadangi labai retai buvo gaunama pranešimų, kad greitas ir didelis svorio augimas yra skysčių sulaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ir sulfonilurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčių susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pasireiškus bet kokiam širdies būklės pablogėjimui, AVANDAMET skyrimą reikia nutraukti.

Vartojant AVANDAMET kartu su sulfonilurėja ar insulinu gali padidėti skysčių susilaikymo organizme ir širdies nepakankamumo pavojus (žr. 4.8 skyrių). Nusprendžiant pradėti gydyti AVANDAMET kartu su sulfonilurėja, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Ypač atidžiai reikia stebėti pacientus, jei AVANDAMET vartojamas kartu su insulinu ar kartu su sulfonilurėja.

Širdies nepakankamumas dažniau nustatytas pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs širdies nepakankamumas; be to, edema ir širdies nepakankamumas dažniau pastebėti senyviems pacientams ir ligoniams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu. Vyresniems kaip 75 metų pacientams vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Kadangi NVNU, insulinas ir roziglitazonas – visi susiję su skysčių sulaikymu, skiriant juos kartu, gali padidėti edemos grėsmė.

Derinimas su insulinu

Klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumo atvejų nustatyta daugiau, kai roziglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu. Tiek insulinas, tiek roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, o vartojami kartu jie gali padidinti edemos ir išeminės širdies ligos pavojų. Gydant roziglitazonu insulino galima pridėti tik išskirtiniais atvejais ir atidžiai stebint pacientą.

Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinių rizikos padidėjimu. Vis dėlto remiantis turimų duomenų visuma, išvados dėl miokardo išemijos rizikos negalutinės (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sergančius išemine širdies liga ir (arba) periferinių arterijų liga, yra nedaug. Dėl to, atsargumo dėlei, tokiems pacientams, ypač kuriems yra miokardo išemijos simptomų, roziglitazono skirti nerekomenduojama.

Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Kontroliuotų klinikinių roziglitazono tyrimų metu pacientai, sergantys ūmiu koronariu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškiny, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos tikrinimas

Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl visiems pacientams, prieš pradedant gydymą AVANDAMET, reikėtų ištirti kepenų fermentus, o vėliau periodiškai tikrinti pagal kliniškes indikacijas. Nereikėtų pradėti gydyti AVANDAMET tu pacientu, kuriems padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT > 2,5 karto virš normos) ar kuriems yra bet kokių kepenų ligos požymių. Jei gydymo AVANDAMET metu ALT padidėja > 3 kartus virš normos, kaip galima greičiau reikėtų pakartotinai įvertinti kepenų fermentus. Jei ALT išlieka > 3 kartus padidėjęs virš normos, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda simptomų, tokių kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, nuovargis, anoreksija ir (arba) tamsus šlapimas, galinčių rodyti kepenų disfunkciją, reikėtų patikrinti kepenų fermentus. Ar tęsti paciento gydymą AVANDAMET, turi nulemti laboratoriniai tyrimai. Atsiradus geltai, gydymą reikėtų nutraukti.

Akies sutrikimai

Vaistą atidavus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią diabetinę tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidinedionus, tarp jų roziglitazoną. Daugumai šių pacientų kartu išsivystė periferinė edema. nėra aišku, ar tinklainės dėmės edema tiesiogiai susijusi su roziglitazono vartojimu, bet gydytojai turi žinoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę, jei pacientai skundžiasi regėjimo aštrumo sutrikimu, ir pasiūsti pacientą oftalmologškai ištirti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu pastebėtas nuo dozės priklausomas svorio padidėjimas, kuris būdavo didesnis, kai kartu buvo vartojamas insulinas. Todėl reikia atidžiai stebėti svorį, nes tai gali būti susiję su skysčių kaupimusi, kuris gali sudaryti sąlygas širdies nepakankamumui.

Anemija

Gydymas roziglitazonu priklausomai nuo dozės yra susijęs su hemoglobino koncentracijos mažėjimu. Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo maža hemoglobino koncentracija, yra didesnė anemijos rizika gydymo AVANDAMET metu.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems AVANDAMET su sulfonilurėja ar insulinu, gali grėsti nuo dozės priklausoma hipoglikemija. Tokius ligonius reikia atidžiai stebėti. Jiems gali prireikti mažinti kurio nors kartu skiriamo preparato dozę.

Operacijos

Kadangi AVANDAMET sudėtyje yra metformino hidrochlorido, gydymą reikėtų nutraukti 48 valandas prieš pasirinktą operaciją taikant bendrąją nejautrą ir po to jį atnaujinti po 48 valandų.

Kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas radiologinių tyrimų metu gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą. Todėl dėl AVANDAMET sudėtyje esančios veikliosios medžiagos

metformino gydymą reikia nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaulų sutrikimai

Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad pacientams, vartojantiems roziglitazono (ypač moterims), kaulų lūžiai įvyksta dažniau (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pasireiškė viršutinių galūnių lūžiai ir distalinės dalies apatinių galūnių lūžiai. Moterims padidėjęs dažnis buvo pastebėtas po pirmųjų gydymo metų ir išliko, taikant ilgalaikį gydymą. Slaugant pacientus, gydomus roziglitazonu, ypač moteris, reikia turėti omenyje kaulų lūžių riziką.

Kiti įspėjimai

Klinikinių tyrimų metu moterys, kurioms yra premenopauzė, gavo roziglitazono. Nors ikiklinikiniuose tyrimuose (žr. 5.3 skyrių) buvo stebėtas hormoninis disbalansas, jokių reikšmingų nepageidaujamų efektų, susijusių su menstruacijų sutrikimais, nustatyta nebuvo. Kaip pagerėjusio jautrumo insulinui pasekmė toms pacientėms, kurioms ovuliacija nevyko dėl atsparumo insulinui, gali atsirasti ovuliacija. Pacientės turėtų žinoti, kad yra rizika pastoti (žr. 4.6 skyrių).

AVANDAMET turėtų būti vartojama atsargiai, kai kartu skiriama CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba induktorių (pvz., rifampicino), dėl galimo poveikio roziglitazono farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių). Be to, AVANDAMET reikia atsargiai skirti vartoti kartu su vaistiniais preparatais, pasižymintiais katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie yra išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., su cimetidinu), nes jie veikia metformino farmakokinetiką. Būtina kruopščiai sekti cukraus kiekį kraujyje. AVANDAMET dozė turi būti parenkama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą ar diabeto gydymo pakeitimus.

Visi pacientai turėtų toliau laikytis dietos, taisyklingai paskirstant angliavandenius per dieną. Turintys antsvorį pacientai turėtų toliau laikytis energiška apribotos dietos.

Diabeto kontrolei reikėtų reguliariai atlikti inkstų laboratorinius tyrimus.

AVANDAMET tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų nereikėtų skirti pacientams, turintiems retų paveldėtų galaktozės netoleravimo sutrikimų. Lapp laktazės nepakankamumą ar gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neatlikta jokių formalių AVANDAMET sąveikos tyrimų, tačiau klinikinių tyrimų metu ir platus klinikinis veikliųjų medžiagų vartojimas kartu neatskleidė jokios netikėtos sąveikos. Tolesniuose teiginiuose atspindima visa prieinama informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (roziglitazoną ir metforminą).

Dėl AVANDAMET veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.4 skyrių) padidėja laktatinės acidozės rizika ūminio apsinuodijimo alkoholiu metu (ypač badaujant, esant blogai mitybai ar kepenų funkcijos nepakankamumui). Reikia vengti alkoholio vartojimo ar vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Vaistiniai preparatai, pasižymintys katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., cimetidinas) gali sąveikauti su metforminu, užimdami jo vietą bendrose inkstų kanalėlių perkėlimo sistemose. Tyrimas, atliktas su septyniais sveikais savanoriais parodė, kad jiems skiriant 400 mg cimetidino dozę du kartus per parą, padidėja sisteminė metformino ekspozicija (AUC) 50 % ir C_{max} – 81 %. Todėl kartu skiriant katijoninėmis funkcinėmis savybėmis pasižymintį vaistinių preparatų, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose, reikia gerai apsvarstyti rekomenduojamas dozes ir atitinkamai jas keisti, priklausomai nuo glikemijos, kurią reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose *in vitro* pademonstruota, kad roziglitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8, ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Roziglitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina roziglitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujamų reiškinių rizika, gali tecti mažinti roziglitazono dozę. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Roziglitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja roziglitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką roziglitazono poveikiui. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nesitikima.

Jokios kliniškai pastebimos farmakokinetinės sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su geriamaisiais antihiperглиkeminiais vaistais, glibenklamidu ir akarboze, nenustatyta.

Nestebėta jokios kliniškai svarbios sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu.

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą, todėl gali kumuliuotis metforminas ir atsirasti laktatinės acidozės grėsmė. Metforminą reikėtų nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius.

Deriniai, kuriuos vartoti reikia atsargiai

Gliukokortikoidai (skiriami sistemiskai ir lokaliai), beta-2adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi būdingu hiperglikemizuojančiu aktyvumu. Dėl to pacientus reikėtų įspėti bei dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikia pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

AKF inhibitoriai gali mažinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikėtų pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra jokių ikiklinikinių ar klinikinių domenų apie AVANDAMET poveikį nėštumui ir laktacijai .

Yra duomenų, kad roziglitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra adekvačių duomenų apie roziglitazono vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Todėl AVANDAMET nereikėtų vartoti nėštumo metu. Jei pacientė ketina pastoti ar pastoja, gydymą AVANDAMET reikia nutraukti, nebent tikėtina nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Tyrimuose su gyvūnais tiek roziglitazonas, tiek metforminas buvo aptinkami piene. Nežinoma, ar žindant vaistas gali paveikti kūdikį. Todėl žindančios moterys neturėtų vartoti AVANDAMET (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AVANDAMET gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia ar veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena AVANDAMET veikliąja medžiaga. Nepageidaujama reakcija, pasireiškinti skiriant fiksuotos dozės derinį, nurodoma tik tada,

jei ji nepasireiškė skiriant atskirą AVANDAMET komponentą arba pasireiškė dažniau, skiriant derinį, nei atskirą vaisto komponentą.

Kiekvienos gydymo schemos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Su doze siejamų nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės atspindi didžiausią roziglitazono dozę. Sudarant dažnio grupes nebuvo atsižvelgiama į kitus veiksnius, įskaitant tyrimų trukmės svyravimus, prieš tai buvusias sąlygas ir pradinę paciento būklę. Nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės sudarytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir gali neatspindėti nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių klinikinėje praktikoje, dažnio. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($\geq 1/10000$, įskaitant pavienius atvejus).

AVANDAMET

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų duomenys patvirtino, kad kartu vartojant roziglitazoną su metforminu, nepageidaujamų reakcijų pobūdis panašus į nepageidaujamąs reakcijas, atsirandančias vartojant šiuos du vaistinius preparatus. Atliktų su AVANDAMET tyrimų duomenys taip pat atitinka šių nepageidaujamų reakcijų pobūdį.

Klinikinių tyrimų duomenys (prie gydymo AVANDAMET pridėjus insulino) Vieno tyrimo metu ($n=322$), kada pacientams, gydomiems AVANDAMET, buvo papildomai skiriamas insulinas, nepastebėta naujų nepageidaujamų reiškinių, be jau nustatytų, taikant kombinuotas gydymo schemas su AVANDAMET ar roziglitazonu.

Kai vartojamas AVANDAMET derinys su insulinu, padidėja pavojus, kad gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių kaip skysčio susilaikymas organizme ir hipoglikemija.

Roziglitazonas

Klinikinių tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai nurodomos toliau pagal organų klases ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės, dažnis atspindi didesnę roziglitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos, peržiūrėjus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 5000 roziglitazonu gydytų pacientų, rezultatus. Pagal organų klases nepageidaujamos reakcijos, gydant vien roziglitazonu, išvardytos mažėjančiu dažniu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal reakcijos sunkumą.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo, gydant roziglitazonu duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio		
	Monoterapija roziglitazonu	Roziglitazonas su metforminu	Roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
anemija	dažnai	dažnai	dažnai
granulocitopenija			dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
hipercholesterolemija ¹	dažnai	dažnai	dažnai
hipertrigliceridemija	dažnai		
hiperlipemija	dažnai	dažnai	dažnai
svorio padidėjimas	dažnai	dažnai	dažnai
padidėjęs apetitas	dažnai		
hipoglikemija		dažnai	labai dažnai
Nervų sistemos sutrikimai			
svaigulys*		dažnai	
galvos skausmas*			dažnai
Širdies sutrikimai			
širdies nepakankamumas ²		dažnai	dažnai
širdies išemija	dažnai	dažnai	dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai			
vidurių užkietėjimas	dažnai	dažnai	dažnai
Skeleto, raumenų, ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai			
kaulų lūžiai ⁴	dažnai		
mialgija*			dažnai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
edema	dažnai	dažnai	labai dažnai

*Šių reiškinių dažnis, laikant, kad placebo grupė klinikinioose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

¹Hipercholesterolemija pastebėta 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trimis geriamaisiais vaistais). Bendro cholesterolio kiekio padidėjimas buvo sąlygotas ir MTL, ir DTL padidėjimo, bet bendro cholesterolio santykis su DTL nekito, o ilgalaikio tyrimo metu pagerėjo. Šie padidėjimai buvo nežymūs ir paprastai dėl to nereikėjo nutraukti gydymo.

²Širdies nepakankamumo atvejų padaugėjo, kai roziglitazonas buvo pridėtas prie sulfanilurėjos preparato (gydant šiais dviem arba trimis vaistiniaisiais preparatais). Tokių atvejų buvo daugiau, kai pacientai vartojo 8 mg roziglitazono nei vartojant 4 mg roziglitazono (bendra paros dozė). Pagrindinio dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu, gydant trimis geriamaisiais vaistais, širdies nepakankamumas pasireiškė 1,4 % atvejų, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilurėja. Vartojant roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnumas buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Placebu kontroliuojamas vienu metų trukmės tyrimas su pacientais, sergančiais staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I–II klasės), parodė, kad širdies nepakankamumas pablogėjo 6,4 % pacientų, gydytų roziglitazonu, palyginti su 3,5 % vartojusiųjų placebo.

³ Atlikus bendrąją retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant deriniais su roziglitazonu – 2,00 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe – 1,53 %, kai pacientai roziglitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėdavo, kai roziglitazonas būdavo skiriamas jau gydomiems insulinu ir sergantiems išemine širdies liga bei vartojantiems nitratus pacientams. Atnaujinant šią retrospektyvią analizę, buvo įtraukti 10 kitų tyrimų duomenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, bet dar nebuvo gauti pirminės analizės metu, kuriais remiantis, bendras reiškinių, kurie paprastai būna susiję su širdies išemija, dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė: taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, 2,21 %, palyginti su 2,08 %, vartojant aktyvią palyginamąją medžiagą ar placebo [SR 1,098 (95 % PI 0,809–1,354)]. Perspektyviojo kardiovaskulinių baigčių tyrimo (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų) svarbiausioji vertinamoji kardiovaskulinės mirties ar gydymo ligoninėje baigtis roziglitazono ir aktyvaus palyginamojo preparato grupėje buvo panaši [SR 0,99 (95 % PI 0,85–1,16)]. Didelio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo gerai prieš tyrimą atrinkti pacientai, duomenimis, jungtinės vertinamosios miokardo infarkto ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos baigties dažnis taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, buvo 17,46 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų, o vartojant kitokius vaistinius preparatus nuo diabeto, 17,57 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų [santykinė rizika 0,93 (95 % pasikliautinis intervalas 0,80–1,10)]. Kiti du ilgalaikiai, perspektyvieji, atsitiktinių imčių, kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (9620 pacientų, vidutinė kiekvieno tyrimo trukmė > 3 metų), kuriuose roziglitazonas buvo palygintas su kitais registruotais geriaimaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba su placebo, tokios galimos miokardo išemijos rizikos nepatvirtino. Vertinant visus turimus duomenis apie miokardo išemijos riziką, galutinių išvadų padaryti negalima.

⁴ Ilgalaikiai tyrimai rodo kaulų lūžių dažnio padidėjimą pacientams, ypač moterims, vartojant roziglitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis roziglitazoną vartojančioms moterims buvo 9,3 % (2,7 paciento per 100 paciento metų), palyginti su 5,1 % (1,5 paciento per 100 paciento metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje roziglitazono grupėje, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe [8,3 %, palyginti su 5,3 %, santykinė rizika 1,57 (95 % PI 1,26–1,97)]. Pasirodė, kad lūžių rizika yra didesnė moterims, palyginti su kontroline grupe [11,5 %, palyginti su 6,3 %, santykinė rizika 1,82 (95 % PI 1,37–2,41)], nei vyrams, palyginti su kontroline grupe [5,3 %, palyginti su 4,3 %, santykinė rizika 1,23 (95 % PI 0,85–1,77)]. Būtina sukaupti daugiau duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar lūžių rizika vyrams po ilgalaikio stebėjimo padidėja. Daugiausiai pasitaikė viršutinių galūnių ir distalinės apatinių galūnių dalies lūžių (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu metodu atliktuose klinikiniuose tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau nei trigubai viršijantis viršutinę normos ribą, buvo pastebėtas taip pat dažnai, kaip ir placebo grupėje (0,2 %) ir rečiau, negu vartojant aktyvius palyginamuosius preparatus (0,5 % vartojant metforminą/sulfonilurėją). Su kepenų ir tulžies latakų sistema susijusių nepalankių įvykių dažnis buvo <1,5 %, bet kurioje gydymo grupėje ir buvo toks pat, kaip ir placebo grupėje.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant roziglitazoną jam patekus į rinką.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal duomenis, gautus rozigitazonui patekus į rinką

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
greitas ir didelis svorio priaugimas	Labai retai
Imuninės sistemos sutrikimai (žr. Odos ir poodinio audinio sutrikimai)	
anafilaksinė reakcija	Labai retai
Akių sutrikimai	
tinklainės dėmės edema	Retai
Širdies sutrikimai	
kongestinis širdies nepakankamumas ir plaučių edema	Retai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimas, pirmiausiai pasireiškiantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu ⁵	Retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai (žr. Imuninės sistemos sutrikimai)	
angioedema	Labai retai
odos reakcijos (pvz., niežulys, dilgėlinė, bėrimas)	Labai retai

⁵ Buvo gauta pranešimų apie retus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir hepatoceliulinės disfunkcijos atvejus. Labai retai, tačiau buvo pranešimų apie mirtinus atvejus.

Metforminas

Klinikinių tyrimų duomenys ir duomenys vaistui patekus į rinką

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal organų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, prieinamoje ES.

3 lentelė. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką.

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	
skrandžio ir žarnyno simptomai ⁶	Labai dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
laktinė pieno rūgšties acidozė	Labai retai
vitamino B12 nepakankamumas ⁷	Labai retai
Nervų sistemos sutrikimai	
metalo skonis burnoje	Dažnai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimai	Labai retai
Hepatitis	Labai retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dilgėlinė	Labai retai
Eritema	Labai retai
Niežulys	Labai retai

⁶ Virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmai ir apetito netekimas dažniau atsiranda gydymo pradžioje ir dažniausiai praeina savaime.

⁷ Ilgai gydant metforminu sumažėja vitamino B12 absorpcija, dėl to kartais gali atsirasti klinikai reikšmingas vitamino B12 nepakankamumas (t. y. megaloblastinė anemija).

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie AVANDAMET perdozavimą nėra.

Yra negausių duomenų apie roziglitazono perdozavimą žmonėms. Klinikinių tyrimų su savanoriais metu buvo skiriamos vienkartinės roziglitazono dozės iki 20 mg, ir jos buvo gerai toleruojamos.

Gausus metformino perdozavimas (ar laktinės acidozės rizikos veiksniai) gali sukelti laktatinę acidozę – kritinę būklę, kurią privaloma gydyti ligoninėje.

Perdozavimo atveju rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą, kuris apsprendžiamas paciento klinikinės būklės. Hemodializė - efektyviausias būdas laktatams ir metforminui pašalinti, tačiau roziglitazonas yra stipriai sujungtas su baltymais ir hemodializuojant nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas: A10BD03.

AVANDAMET – dviejų antihiperглиkeminių vaistų derinys, kuris pasižymi papildomu veikimo mechanizmu, gerinančiu gliukemijos kontrolę II tipo diabetu sergantiems pacientams; roziglitazono maleatas priklauso tiazolidindionų klasei, o metformino hidrochloridas priklauso biguanidų klasei.

Tiazolidindionai visų pirma silpnina atsparumą insulinui, o biguanidai mažina endogeninės gliukozės gamybą kepenyse.

Rozigitazonas

Rozigitazonas – selektyvus ląstelių branduolių receptorių PPAR γ (peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamų gama receptorių) agonistas, priklausantis antihiperглиkeminių vaistų tiazolidindionų klasei. Jis mažina glikemiją, susilpnindamas atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse.

Antihiperглиkeminis rozigitazono poveikis buvo įrodytas, panaudojus daug II tipo diabeto modelių su gyvūnais. Be to, rozigitazonas išsaugo β -ląstelių funkciją, ką parodo kasos salelių masės ir insulino kiekio padidėjimas, bei apsaugo nuo akivaizdžios hiperглиkemijos atsiradimo II tipo diabeto modeliuose su gyvūnais. Rozigitazonas nestimuliuoja insulino sekrecijos kasoje ir nesukelia hipoglikemijos žiurkėms ir pelėms. Pagrindinis metabolitas (parahidroksisulfatas), kuriam būdingas didelis afinitetas tirpiems žmogaus PPAR γ , pasižymėjo stipriu veikimu gliukozės tolerancijos bandymuose su nutukusiomis pelėmis. Šio stebėjimo klinikinė reikšmė nebuvo visiškai išaiškinta.

Klinikiniuose tyrimuose rozigitazono gliukozę mažinantis poveikis pradžioje buvo laipsniškas, artimas maksimaliam sumažėjimui nevalgius (GPN – gliukozė plazmoje nevalgius), ir buvo akivaizdus po maždaug 8 gydymo savaitių. Pagerėjusi glikemijos kontrolė pasireiškė gliukozės kiekio sumažėjimu tiek nevalgius, tiek ir po valgio.

Rozigitazonas yra susijęs su kūno masės padidėjimu. Šio poveikio mechanizmo tyrimai parodė, kad iš esmės kūno masės didėjimą lemia intensyvus riebalų kaupimasis poodyje, mažėjant visceraliniams riebalams ir riebalų sankaupoms kepenyse.

Atitinkamai veikimo mechanizmui, rozigitazonas kartu su metforminu mažina atsparumą insulinui ir gerina kasos β -ląstelių funkciją. Pagerėjusi glikemijos kontrolė taip pat buvo susijusi su pastebimu laisvųjų riebalų rūgščių sumažėjimu. Skirtingai, bet papildančiai vienas kitą veikimo mechanizmų dėka kombinuotas gydymas rozigitazonu ir metforminu sąlygoja papildomą poveikį, reguliuojant glikemiją II tipo diabetu sergantiems pacientams.

Tyrimuose, kurių maksimali trukmė buvo treji metai, vartojant rozigitazoną vieną ar du kartus per parą kartu su metforminu, pasiektas ilgalaikis glikemijos reguliacijos pagerėjimas (GPN ir HbA $_{1c}$). Turintiems atsvorį pacientams gliukozę mažinantis efektas buvo ryškesnis. Gydymo rezultatų tyrimas su rozigitazonu nebuvo užbaigtas, todėl ilgalaikė, su pagerėjusia glikemijos reguliacija susijusi nauda, vartojant rozigitazoną, nebuvo įrodyta.

Aktyvus kontroliuojamas 24 savaitių trukmės klinikinis tyrimas (rozigitazonas iki 8 mg per parą arba metforminas iki 2000 mg per parą) buvo atliktas su 197 vaikais (10–17 metų amžiaus), sergančiais 2 tipo diabetu. HbA $_{1c}$ pagerėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis, statistškai reikšmingas buvo tik metformino grupėje. Nepastebėta, kad rozigitazonas būtų pranašesnis už metforminą. Po gydymo rozigitazonu vaikams nenustatyta kokių nors naujų su saugumu susijusių reiškinių, palyginti su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu. Nėra duomenų apie ilgalaikį efektyvumą ir saugumą vaikams.

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris kontroliuojamasis ADOPT tyrimas (angl., *A Diabetes Outcome Progression Trial* – diabeto baigčių progresavimo tyrimas), kurio metu 4351 vaistiniais preparatais negydytas asmuo, kuriam neseniai diagnozuotas (≤ 3 metų) 2 tipo diabetas, buvo gydytas 4–6 metus (vidutinė gydymo trukmė 4 metai) ir gydymas 4–8 mg rozigitazono paros doze buvo palygintas su gydymu metforminu (nuo 500 mg iki 2000 mg per parą) ar glibenklamidu (nuo 2,5 mg iki 15 mg per parą). Gydymas rozigitazonu tyrimo metu (iki 72 gydymo mėnesių) reikšmingai mažino monoterapijos neveiksmingumo riziką (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius $> 10,0$ mmol/l) 63 %, palyginti su glibenklamidu (HR 0,37, PI 0,30–0,45), ir 32 %, palyginti su metforminu (HR 0,68, PI 0,55–0,85). Perskaičiavus, kaupiamasis gydymo nepakankamumo dažnis buvo 10,3 % vartojant rozigitazoną, 14,8 % vartojant metforminą ir 23,3 % vartojant glibenklamidą. Iš viso atitinkamai 43

%, 47 % ir 42 % asmenų roziglitazono, glibenklamido ir metformino grupėse nutraukė tyrimą dėl kitokių priešasčių nei monoterapijos nepakankamumas. Šių reiškinių įtaka ligos progresavimui arba mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms komplikacijoms nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko žinomus nepageidaujamus reiškinis, būdingus kiekvienam gydymo būdui, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant roziglitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padažnėjimas roziglitazoną vartojančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atliktas didelis (4447 tiriamųjų) atviras perspektyvusis kontroliuojamasis *RECORD* (angl. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* – roziglitazono įtakos diabeto ligonių širdies vertinamosioms baigtims ir gliukozės koncentracijos kraujyje reguliacijai įvertinimas) tyrimas (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų), kuriame dalyvavo 2 tipo diabeto ligoniai, kurių būklė buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu arba sulfanilurės dariniais, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir papildomai vartojo arba roziglitazoną, arba metforminą, arba sulfaniluręją. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priešasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių. Vidutinės vartotos dozės atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje nurodytos toliau esančioje lentelėje:

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas †	Vidutinė (SN) dozė atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje
Roziglitazonas (arba SU darinys, arba metforminas)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurės darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurės dariniu)	1995,5 (682,6) mg

* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurės darinio (glibenklamido ar glikazido) dozės (t. y. maždaug pusė didžiausios dozės).

† Pacientai, kuriems buvo taikytas paskirtas gydymas kartu su tinkamu pagrindiniu gydymo būdu, ir buvo įvertinti duomenys.

Koreguotos svarbiausios vertinamosios baigties reiškinių roziglitazono grupėje (321/2220), palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe (323/2227) (SR 0,99, PI 0,85-1,16), skirtumų nepastebėta, kai prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį, kriterijus lygus 1,20 (prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį $p = 0,02$). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties SR ir PI buvo: mirtis dėl visų priešasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių (SR 0,84, PI 0,59-1,18), ūminis miokardo infarktas (SR 1,14, PI 0,80-1,63) ir insultas (SR 0,72, PI 0,49-1,06). Aštuoniolika mėnesių trukusios tyrimo dalies duomenimis, papildomai paskyrus roziglitazoną, gydant dviem vaistinėmis preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurės darinio ir metformino deriniu. Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu taikytas gydymas dvigubu deriniu, galutinės analizės po 5 metų duomenimis, koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginti su pradiniu, nustatytas 0,14 %, vartojančių papildomai roziglitazoną kartu su metforminu, palyginti su 0,17 % padidėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai sulfanilurės darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų $p < 0,0001$). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurės dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurės dariniu, organizme (gydymo skirtumo $p = 0,0083$). Nustatytas reikšmingas širdies nepakankamumo (mirtino ir nemirtino) (SR 2,10, PI 1,35-3,27) ir kaulų lūžių (santykinė rizika 1,57, PI 1,26-1,97) padažnėjimas, taikant gydymą pagal planą, pagal kurį buvo vartojama roziglitazono, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato vartojimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš viso 564 pacientai pasitraukė iš kardiovaskulinio stebėjimo, iš jų 12,3 % roziglitazono grupės pacientų ir 13 % kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo stebėjimo dėl kardiovaskulinių reiškinių sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priešasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

Metforminas

Metforminas – biguanidas, pasižymintis antihiperglikeminiu poveikiu, mažinantis tiek bazinę, tiek ir glikemiją plazmoje po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

- Slopindamas gliukoneogenezę bei glikogenolizę, mažina gliukozės gamybą kepenyse.
- Raumenyse, saikingai padidindamas jautrumą insulinui, pagerina gliukozės įsisavinimą ir utilizaciją periferijoje.
- Lėtindamas gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse.

Metforminas didina specialiųjų gliukozės pernešėjų (GLUT-1 ir GLUT-4) transportinį pajėgumą.

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomąsias dozes, vidutinės trukmės ar ilgalaikiuose klinikuose tyrimuose: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų koncentracijas.

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo diabeto atveju. Turinčių atsvarį pacientų, kurių gydymas die a nebuvo efektyvus, gydymo metforminu gautų rezultatų analizė parodė:

- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusių bet kokių komplikacijų rizikos sumažėjimą metformino grupėje (29,8 įvykių/1000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0023$, ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0034$.
- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusio mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dieta - 12,7 įvykių/1000 pacientų per metus, $p = 0,017$.
- Reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje 13,5 įvykių/1000 pacientų per metus, lyginant su dietos - 20,6 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,011$), ir lyginant su kombinuoto gydymo sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis - 18,9 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,021$).
- Reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metformino - 11 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dietos - 18 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

AVANDAMET

Rezorbcija

Jokių statistiškai reikšmingų rezorbcijos savybių skirtumų nebuvo tarp roziglitazono ir metformino, esančių AVANDAMET tablečių sudėtyje, ir atitinkamai tarp roziglitazono maleato ir metformino hidrochlorido, esančių tabletėse.

Skiriant AVANDAMET sveikiems savanoriams, maistas neturėjo reikšmės roziglitazono ir metformino PPKK (plotui po koncentracine kreive). Pavalgius C_{max} buvo mažesnė (22 % roziglitazonui ir 15 % metforminui) ir t_{max} vėlavo (vidutiniškai 1,5 val. roziglitazonui ir 0,5 val. metforminui). Šis maisto poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Toliau pateikti duomenys atspindi farmakokinetines atskirų AVANDAMET veikliųjų medžiagų savybes.

Roziglitazonas

Rezorbcija

Absolūtus roziglitazono tiek 4 mg, tiek 8 mg dozių biologinis prieinamumas yra apie 99 %. Didžiausia roziglitazono koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 1 valandos. Koncentracija plazmoje maždaug proporcinga visam gydomųjų dozių diapazonui.

Skiriant roziglitazoną su maistu, bendra ekspozicija nepakito (PPKK), nors nežymiai sumažėjo $C_{\max}$ (apie 20 – 28 %) ir vėlavo $t_{\max}$ (apie 1,75 val.), lyginant su duomenimis, gautais nevalgius. Šie maži pokyčiai kliniškai nereikšmingi, todėl nebūtina skirti roziglitazono tam tikru laiku priklausomai nuo valgymo. Padidėjusi skrandžio pH neveikia roziglitazono rezorbcijos.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikiems savanoriams yra apie 14 l. Didelė roziglitazono dalis sujungiama kraujo plazmos baltymais (apie 99,8 %), ir tai nepriklauso nuo vaisto koncentracijos bei amžiaus. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) sujungimo laipsnis su baltymais yra labai didelis (> 99,99 %).

Metabolizmas

Roziglitazonas metabolizuojamas dideliu laipsniu ir nepakitusių pavidalų pirminis junginys neišskiriamas. Pagrindinis metabolizmo būdas yra N-demetilimas ir hidroksilinimas, po to vyksta konjugacija su sulfatu ir gliukurono rūgštimi. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) reikšmė bendram antihiperглиkeminiam poveikiui žmonėms nėra visiškai išaiškinta, todėl neatmetama galimybė, kad metabolitai gali įnešti savo aktyvumo dalį. Tačiau tai nekelia nerimo dėl saugumo tam tikroms grupėms, nes esant kepenų funkcijos pablogėjimui, vaistas ir taip kontraindikuotinas, be to, III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo daug senyvo amžiaus pacientų ir pacientų su lengvo bei vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimu.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad roziglitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8 ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Kadangi *in vitro* roziglitazonas pastebimai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, yra maža tikimybė, kad galima nuo metabolizmo priklausoma sąveika su medžiagomis, metabolizuojamomis šiais P450 fermentais. Kaip parodyta *in vitro*, roziglitazonas vidutiniškai slopina CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ir mažai slopina CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (žr. 4.5 skyrių). *In vivo* sąveikos tyrimai su varfarinu parodė, kad roziglitazonas nesąveikauja su CYP2C9 substratais.

Eliminacija

Totalinis roziglitazono plazmos klirensas yra apie 3 l/h, o galinis pusinės eliminacijos periodas – apie 3 – 4 val. Skiriant roziglitazono vieną ar du kartus per parą, negauta jokių duomenų apie nelauktą jo susikaupimą. Pagrindinis išskyrimo būdas yra su šlapimu, ir tuo būdu išskiriama apie du trečdalius dozės, tuo tarpu su išmatomis išsiskiria apie 25 % dozės. Šlapime ir išmatose nerandama nepakitusių veikliųjų medžiagų. Pažymėjus radioaktyviomis medžiagomis, galinis radioaktyvumo pusinės eliminacijos periodas buvo apie 130 valandų, o tai rodo, kad metabolitų eliminacija yra lėta. Kartotinių dozių metu laukiama metabolitų kumuliacija plazmoje, ypač pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato), ir galima tikėtis 8 kartus didesnio jo susikaupimo.

Atskiros žmonių grupės

Lytis. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, ryškesnių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nebuvo.

Pagyvenusieji. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, nustatyta, kad amžius neturi reikšmingos įtakos roziglitazono farmakokinetikai.

Vaikai ir paaugliai: farmakokinetinė analizė, apimanti 96 vaikus nuo 10 iki 18 metų, sveriančius nuo 35 iki 178 kg, parodė vienodą vaikų ir suaugusiųjų vidutinį CL/F. Individualus vaikų CL/F buvo tokio pat diapazono kaip ir individualus suaugusiųjų CL/F. Atrodo, kad CL/F nesusijęs su amžiumi, bet vaikams didėja priklausomai nuo svorio.

Kepenų funkcijos pablogėjimas. Lyginant su sveikais, ciroze sergančių pacientų ir turinčių vidutinio laipsnio (Child-Pugh B) kepenų funkcijos pablogėjimą nesujungto su baltymais vaisto C_{max} ir PPKK buvo nuo 2 iki 3 kartų didesnis. Tarp sergančių asmenų nesujungto vaisto PPKK svyravimas buvo didelis ir skyrėsi net iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Nėra kliniškai reikšmingų rozigitazono farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos pablogėjimas ar terminalinės stadijos inkstų liga ir jau taikoma nuolatinė hemodializė.

Metforminas

Rezorbcija

Po išgertos metformino dozės t_{max} pasiekama per 2,5 val. Sveikiems savanoriams absoliutus 500 mg metformino tabletės biologinis prieinamumas yra apie 50 – 60. Išgertos dozės 20 – 30 nerezorbuojama ir išskiriama su išmatomis.

Išgerto metformino rezorbcija yra dalinė, šiam procesui būdinga isotinio kinetika. Manoma, kad metformino rezorbcijos farmakokinetika yra ne linijinė. Įprastiniu būdu dozuojuojant metforminą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 24 – 48 valandas ir apskritai yra mažesnė nei 1 µg/ml. Kontroliuojamais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad net skiriant maksimalias dozes, didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršija 4 µg/ml.

Maistas sumažina ir nežymiai pailgina metformino rezorbciją. Stebėta, kad išgėrus 850 mg dozę, didžiausia koncentracija plazmoje yra 40, mažesnė, 25, sumažėja PPKK, o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinų svarba nežinoma.

Pasiskirstymas

Sujungimas su baltymais yra nereikšmingas. Metforminas persiskirsto į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje, ir jos pasiekiamos beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis V_d svyruoja nuo 63 iki 276 l.

Metabolizmas

Metforminas su šlapimu išsiskiria nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min., kas rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdais. Po išgertos dozės galinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 6,5 val. Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos periodas pailgėja, ir tai sąlygoja metformino koncentracijos plazmoje padidėjimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta jokių tyrimų su gyvūnais, kartu panaudojant abu preparatus, esančius AVANDAMET. Šie duomenys yra iš tyrimų, kurie atlikti su atskirais rozigitazono ir metformino preparatais.

Roziglitazonas

Tyrimų su gyvūnais metu stebėti nepageidaujami efektai, kurie gali būti svarbūs klinikai: plazmos tūrio padidėjimas, kurį lydi eritrocitų rodiklių sumažėjimas, ir širdies masės padidėjimas. Taip pat stebėtas kepenų masės, ALT aktyvumo (tik šunims) ir riebalinio audinio padidėjimas. Panašus poveikis stebėtas vartojant ir kitus tiazolidindionus.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu roziglitazono skyrimas žiurkėms viduriniu vėlyvuoju nėštumo periodu buvo susijęs su vaisiaus žuvimu ir sulėtėjusiu vaisiaus vystymusi. Be to, roziglitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse, mažino šių hormonų koncentraciją kraujo plazmoje ir taip veikė rujos/menstruacinį ciklą bei vaisingumą (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose su gyvūnais taikant šeiminės adenomatozinės polipozės (ŠAP) modelį, gydymui panaudojus roziglitazono, kurio dozė buvo 200 kartų didesnė už farmakologinę aktyvią jo dozę, padaugėjo tumorų išplitimas storojoje žarnoje. Šio atrasto reiškinių svarba nežinoma. Tačiau *in vitro* roziglitazonas skatina žmogaus storosios žarnos vėžio ląstelių diferenciaciją ir mutageninių pokyčių atsistatymą. Be to, genotoksiškumo tyrimuose *in vivo* ir *in vitro* roziglitazonas neveikė genotoksiškai, o dviejų graužikų rūšių viso gyvenimo trukmės tyrimuose negauta jokių įrodymų apie storosios žarnos tumorus.

Metforminas

Įprastiniais farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, potencialaus kancerogeniškumo ir toksiškumo reprodukcijai ikiklinikiniais metformino tyrimais jokio ypatingo pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės užpildas:

Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Laktozės monohidratas
Povidonas (E1201)
Magnio stearatas

Tabletes dengianti plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PVdC/aliuminis). Pakuotėse yra 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 ir 180 tablečių. Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2003 10 20
Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2008 10 20

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg roziglitazono (roziglitazono maleato) ir 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkamai – 780 mg metformino laisvos bazės).

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje tabletėje yra laktozės (maždaug 23 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

Rausvos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta “gsk” ir “4/1000” kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AVANDAMET skiriamas sergančiųjų II tipo cukriniu diabetu, ypač gydyti turintiems antsvorį pacientams:

- kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik geriamojo metformino dozes;
- gydant trimis geriamaisiais preparatais tuos ligonius, kuriems dviem vaistiniaisiais preparatais, metforminu ir sulfonilurėja, skiriant jų maksimalias toleruojamas dozes, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skirtingiems dozavimo režimams patenkinti yra tiekiamos AVANDAMET tabletės skirtingomis dozėmis.

Įprasta pradinė AVANDAMET dozė yra 4 mg per parą roziglitazono ir 2000 mg per parą metformino hidrochlorido.

Po 8 savaičių roziglitazono dozę galima padidinti iki 8 mg per parą, jei reikia didesnės glikemijos kontrolės. Maksimali rekomenduojama AVANDAMET paros dozė yra 8 mg roziglitazono ir 2000 mg metformino hidrochlorido.

Visą AVANDAMET paros dozę reikia padalyti į dvi dalis.

Prieš paskiriant AVANDAMET, roziglitazono dozė gali būti nutitruojama (papildomai skiriant kartu su optimalia metformino doze).

Jei kliniškai priimtina, monoterapija metforminu gali būti iš karto pakeista gydymu AVANDAMET.

Vartojant AVANDAMET su valgiu ar tuoj po jo, galima sumažinti metformino sukeltus virškinimo trakto simptomus.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistinais preparatais (rozigitazonu, metforminu ir sulfanilurėjos preparatu) (žr. 4.4 skyrių)

- Pacientai, gydomi metforminu ir sulfanilurėja: jei tinka, AVANDAMET galima pradėti gydyti nuo 4 mg/per parą rozigitazono ir ta doze metformino, kuri pakeičia vartojamą. Pacientams, gydomiems rozigitazono ir sulfanilurėjos deriniu, vaisto sudėtinės dalies rozigitazono dozė gali būti didinama iki 8 mg per parą tik pacientą nuodugniai ištyrus, kad būtų įvertintas nepageidaujamų reakcijų, galinčių kilti dėl skysčių susilaikymo, pavojus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Pacientai, gydomi trimis geriamaisiais vaistais: jei tinka, AVANDAMET gali pakeisti jau vartojamas rozigitazono ir metformino dozes.

Jei tinka, norint supaprastinti gydymą, AVANDAMET gali pakeisti rozigitazoną ir metforminą, vartojamus gydant dviem ar trimis geriamaisiais vaistais.

Senyvo amžiaus pacientai

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus, o pagyvenusių pacientų inkstų funkcija turi tendenciją silpnėti, jiems vartojant AVANDAMET reikėtų reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems pablogėjusi inkstų funkcija

AVANDAMET nereikėtų skirti pacientams, kuriems yra susilpnėjusi arba sutrikusi inkstų funkcija, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikai ir paaugliai

AVANDAMET nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes nėra duomenų apie šio vaisto vartojimo saugumą ir efektyvumą šios amžiaus grupės pacientams (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

AVANDAMET neskiriamas pacientams, kuriems yra:

- Padidėjęs jautrumas rozigitazonui, metformino hidrochloridui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Širdies nepakankamumas ar anamnezėje buvęs širdies nepakankamumas (Niujorko širdies asociacijos (angl. *NYHA*) klasė nuo I iki IV).
- Ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ir MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, tokios kaip:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai persirgęs miokardo infarktas,
 - šokas.
- Kepenų funkcijos pablogėjimas.
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.4 skyrių).
- Diabetinė ketoacidozė ar diabetinė prekoma.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas arba inkstų funkcijos sutrikimas, t. y. kreatinino koncentracija serume $> 135 \mu\text{mol/l}$ vyrams ir $> 110 \mu\text{mol/l}$ moterims ir (arba) kreatinino klirensas $< 70 \text{ ml/min.}$ (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, tokios kaip:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas,
 - intraveninis kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, skyrimas (žr. 4.4 skyrių),
 - laktacija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė - reta, bet labai rimta metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Praneštuose atvejuose laktatinė acidozė visų pirma pasitaikė pacientams diabetikams, gydomiems metforminu, kuriems buvo žymus inkstų funkcijos nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnis gali ir turėtų sumažėti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė. Laktatinei acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmai ir hipotermija, pereinant į komą. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų/piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas skiriasi pro inkstus, reikėtų reguliariai tirti kreatinino koncentraciją serume:

- Mažiausiai vieną kartą per metus pacientams su normalia inkstų funkcija.
- Mažiausiai nuo dviejų iki keturių kartų per metus pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume yra ties viršutine normos riba, ir senyvo amžiaus pacientams.

Senyvo amžiaus pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir besimptomis. Ypatingo atsargumo reikia tais atvejais, kai inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., pradėjus gydymą antihipertenziniais vaistais ar diuretikais, arba pradėjus gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais (NPV).

Skysčių sulaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas priklausomai nuo dozės gali sulaikyti skysčius. Reikėtų individualiai įvertinti galimą skysčių sulaikymo įtaką kūno masės padidėjimui, kadangi labai retai buvo gaunama pranešimų, kad greitas ir didelis svorio augimas yra skysčių sulaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ir sulfonilurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčių susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pasireiškus bet kokiam širdies būklės pablogėjimui, AVANDAMET skyrimą reikia nutraukti.

Vartojant AVANDAMET kartu su sulfonilurėja ar insulinu gali padidėti skysčių susilaikymo organizme ir širdies nepakankamumo pavojus (žr. 4.8 skyrių). Nusprendžiant pradėti gydyti AVANDAMET kartu su sulfonilurėja, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Ypač atidžiai reikia stebėti pacientus, jei AVANDAMET vartojamas kartu su insulinu ar kartu su sulfonilurėja.

Širdies nepakankamumas dažniau nustatytas pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs širdies nepakankamumas; be to, edema ir širdies nepakankamumas dažniau pastebėti senyviems pacientams ir ligoniams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu. Vyresniems kaip 75 metų pacientams vaistinių preparatą reikia skirti atsargiai, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Kadangi NVNU, insulinas ir roziglitazonas – visi susiję su skysčių sulaikymu, skiriant juos kartu, gali padidėti edemos grėsmė.

Derinimas su insulinu

Klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumo atvejų nustatyta daugiau, kai roziglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu. Tiek insulinas, tiek roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, o vartojami kartu jie gali padidinti edemos ir išeminės širdies ligos pavojų. Gydant roziglitazonu insulino galima pridėti tik išskirtiniais atvejais ir atidžiai stebint pacientą.

Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinių rizikos padidėjimu. Vis dėlto remiantis turimų duomenų visuma, išvados dėl miokardo išemijos rizikos negalutinės (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sergančius išemine širdies liga ir (arba) periferinių arterijų liga, yra nedaug. Dėl to, atsargumo dėlei, tokiems pacientams, ypač kuriems yra miokardo išemijos simptomų, roziglitazono skirti nerekomenduojama.

Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Kontroliuotų klinikinių roziglitazono tyrimų metu pacientai, sergantys ūmiu koronariu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškiny, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos tikrinimas

Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl visiems pacientams, prieš pradedant gydymą AVANDAMET, reikėtų ištirti kepenų fermentus, o vėliau periodiškai tikrinti pagal klinines indikacijas. Nereikėtų pradėti gydyti AVANDAMET tų pacientų, kuriems padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT > 2,5 karto virš normos) ar kuriems yra bet kokių kepenų ligos požymių. Jei gydymo AVANDAMET metu ALT padidėja > 3 kartus virš normos, kaip galima greičiau reikėtų pakartotinai įvertinti kepenų fermentus. Jei ALT išlieka > 3 kartus padidėjęs virš normos, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda simptomų, tokių kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, nuovargis, anoreksija ir (arba) tamsus šlapimas, galinčių rodyti kepenų disfunkciją, reikėtų patikrinti kepenų fermentus. Ar tęsti paciento gydymą AVANDAMET, turi nulemti laboratoriniai tyrimai. Atsiradus geltai, gydymą reikėtų nutraukti.

Akies sutrikimai

Vaistą atidavus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią diabetinę tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidinedionus, tarp jų roziglitazoną. Daugumai šių pacientų kartu išsivystė periferinė edema. Nėra aišku, ar tinklainės dėmės edema tiesiogiai susijusi su roziglitazono vartojimu, bet gydytojai turi žinoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę, jei pacientai skundžiasi regėjimo aštrumo sutrikimu, ir pasiūsti pacientą oftalmologškai ištirti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu pastebėtas nuo dozės priklausomas svorio padidėjimas, kuris būdavo didesnis, kai kartu buvo vartojamas insulinas. Todėl reikia atidžiai stebėti svorį, nes tai gali būti susiję su skysčių kaupimusi, kuris gali sudaryti sąlygas širdies nepakankamumui.

Anemija

Gydymas roziglitazonu priklausomai nuo dozės yra susijęs su hemoglobino koncentracijos mažėjimu. Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo maža hemoglobino koncentracija, yra didesnė anemijos rizika gydymo AVANDAMET metu.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems AVANDAMET su sulfonilurėja ar insulinu, gali grėsti nuo dozės priklausoma hipoglikemija. Tokius ligonius reikia atidžiai stebėti. Jiems gali prireikti mažinti kurio nors kartu skiriamo preparato dozę.

Operacijos

Kadangi AVANDAMET sudėtyje yra metformino hidrochlorido, gydymą reikėtų nutraukti 48 valandas prieš pasirinktą operaciją taikant bendrąją nejautrą ir po to jį atnaujinti po 48 valandų.

Kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas radiologinių tyrimų metu gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą. Todėl dėl AVANDAMET sudėtyje esančios veikliosios medžiagos

metformino gydymą reikia nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaulų sutrikimai

Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad pacientams, vartojantiems rozigitazono (ypač moterims), kaulų lūžiai įvyksta dažniau (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pasireiškė viršutinių galūnių lūžiai ir distalinės dalies apatinių galūnių lūžiai. Moterims padidėjęs dažnis buvo pastebėtas po pirmųjų gydymo metų ir išliko, taikant ilgalaikį gydymą. Slaugant pacientus, gydomus rozigitazonu, ypač moteris, reikia turėti omenyje kaulų lūžių riziką.

Kiti įspėjimai

Klinikinių tyrimų metu moterys, kurioms yra premenopauzė, gavo rozigitazono. Nors ikiklinikiniuose tyrimuose (žr. 5.3 skyrių) buvo stebėtas hormoninis disbalansas, jokių reikšmingų nepageidaujamų efektų, susijusių su menstruacijų sutrikimais, nustatyta nebuvo. Kaip pagerėjusio jautrumo insulinui pasekmė toms pacientėms, kurioms ovuliacija nevyko dėl atsparumo insulinui, gali atsinaujinti ovuliacija. Pacientės turėtų žinoti, kad yra rizika pastoti (žr. 4.6 skyrių).

AVANDAMET turėtų būti vartojama atsargiai, kai kartu skiriama CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba induktorių (pvz., rifampicino), dėl galimo poveikio rozigitazono farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių). Be to, AVANDAMET reikia atsargiai skirti vartoti kartu su vaistiniais preparatais, pasižymintiais katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie yra išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., su cimetidinu), nes jie veikia metformino farmakokinetiką. Būtina kruopščiai sekti cukraus kiekį kraujyje. AVANDAMET dozė turi būti parenkama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą ar diabeto gydymo pakeitimus.

Visi pacientai turėtų toliau laikytis dietos, taisyklingai paskirstant angliavandenius per parą. Turintys antsvorį pacientai turėtų toliau laikytis energiška apribotos dietos.

Diabeto kontrolei reikėtų reguliariai atlikti inkstų laboratorinius tyrimus.

AVANDAMET tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų nereikėtų skirti pacientams, turintiems retų paveldėtų galaktozės netoleravimo sutrikimų. Lapp laktazės nepakankamumą ar gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neatlikta jokių formalių AVANDAMET sąveikos tyrimų, tačiau klinikinių tyrimų metu ir platus klinikinis veikliųjų medžiagų vartojimas kartu neatskleidė jokios netikėtos sąveikos. Tolesniuose teiginiuose atspindima visa prieinama informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (rozigitazoną ir metforminą).

Dėl AVANDAMET veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.4 skyrių) padidėja laktatinės acidozės rizika ūminio apsinuodijimo alkoholiu metu (ypač badaujant, esant blogai mitybai ar kepenų funkcijos nepakankamumui). Reikia vengti alkoholio vartojimo ar vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Vaistiniai preparatai, pasižymintys katijoninėmis funkcinėmis savybėmis, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose (pvz., cimetidinas) gali sąveikauti su metforminu, užimdami jo vietą bendrose inkstų kanalėlių perkėlimo sistemose. Tyrimas, atliktas su septyniais sveikais savanoriais parodė, kad jiems skiriant 400 mg cimetidino dozę du kartus per parą, padidėja sisteminė metformino ekspozicija (AUC) 50 % ir C_{max} – 81 %. Todėl kartu skiriant katijoninėmis funkcinėmis savybėmis pasižymintį vaistinių preparatų, kurie išskiriami inkstų kanalėliuose, reikia gerai apsvarstyti rekomenduojamas dozes ir atitinkamai jas keisti, priklausomai nuo glikemijos, kurią reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose *in vitro* pademonstruota, kad rozigitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8, ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Roziglitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina roziglitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujamų reiškinių rizika, gali tecti mažinti roziglitazono dozę. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Roziglitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja roziglitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką roziglitazono poveikiui. Būtina kruopščiai tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nesitikima.

Jokios kliniškai pastebimos farmakokinetinės sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su geriamaisiais antihiperглиkeminiais vaistais, glibenklamidu ir akarboze, nenustatyta.

Nestebėta jokios kliniškai svarbios sąveikos, skiriant roziglitazoną kartu su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu.

Intravaskulinis kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą, todėl gali kumuliuotis metforminas ir atsirasti laktatinės acidozės grėsmė. Metformino vartojimą reikėtų nutraukti prieš tyrimą ar tyrimo metu, o atnaujinti jį tik po 48 valandų ir tik pakartotinai įvertinus bei radus normalius inkstų funkcijos rodiklius.

Deriniai, kuriuos vartoti reikia atsargiai

Gliukokortikoidai (skiriami sistemiskai ir lokaliai), beta-2adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi būdingu hiperglikemizuojančiu aktyvumu. Dėl to pacientus reikėtų įspėti bei dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikia pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

AKF inhibitoriai gali mažinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei būtina, antihiperглиkeminio vaisto dozę reikėtų pakoreguoti kartu su kitais vaistais gydymo metu ar jį nutraukus.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra jokių ikiklinikinių ar klinikinių duomenų apie AVANDAMET poveikį nėštumui ir laktacijai .

Yra duomenų, kad roziglitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra adekvačių duomenų apie roziglitazono vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Todėl AVANDAMET nereikėtų vartoti nėštumo metu. Jei pacientė ketina pastoti ar pastoja, gydymą AVANDAMET reikia nutraukti, nebent tikėtina nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Tyrimuose su gyvūnais tiek roziglitazonas, tiek metforminas buvo aptinkami piene. Nežinoma, ar žindant vaistas gali paveikti kūdikį. Todėl žindančios moterys neturėtų vartoti AVANDAMET (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AVANDAMET gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia ar veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena AVANDAMET veikliąja medžiaga. Nepageidaujama reakcija, pasireiškinti skiriant fiksuotos dozės derinį, nurodoma tik tada,

jei ji nepasireiškė skiriant atskirą AVANDAMET komponentą arba pasireiškė dažniau, skiriant derinį, nei atskirą vaisto komponentą.

Kiekvienos gydymo schemos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Su doze siejamų nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės atspindi didžiausią roziglitazono dozę. Sudarant dažnio grupes nebuvo atsižvelgiama į kitus veiksnius, įskaitant tyrimų trukmės svyravimus, prieš tai buvusias sąlygas ir pradinę paciento būklę. Nepageidaujamų reakcijų dažnio grupės sudarytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir gali neatspindėti nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių klinikinėje praktikoje, dažnio. Dažnis apibūdintas taip: labai dažni sutrikimai ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($\geq 1/10000$, įskaitant pavienius atvejus).

AVANDAMET

Dvigubai aklu metodu atliktų tyrimų duomenys patvirtino, kad kartu vartojant roziglitazoną su metforminu, nepageidaujamų reakcijų pobūdis panašus į nepageidaujamąs reakcijas, atsirandančias vartojant šiuos du vaistinius preparatus. Atliktų su AVANDAMET tyrimų duomenys taip pat atitinka šių nepageidaujamų reakcijų pobūdį.

Klinikinių tyrimų duomenys (prie gydymo AVANDAMET pridėjus insulino) Vieno tyrimo metu ($n=322$), kada pacientams, gydomiems AVANDAMET, buvo papildomai skiriamas insulinas, nepastebėta naujų nepageidaujamų reiškinių, be jau nustatytų, taikant kombinuotas gydymo schemas su AVANDAMET ar roziglitazonu.

Kai vartojamas AVANDAMET derinys su insulinu, padidėja pavojus, kad gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių kaip skysčio susilaikymas organizme ir hipoglikemija.

Roziglitazonas

Klinikinių tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai nurodomos toliau pagal organų klases ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės, dažnis atspindi didesnę roziglitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos, peržiūrėjus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 5000 roziglitazonu gydytų pacientų, rezultatus. Pagal organų klases nepageidaujamos reakcijos, gydant vien roziglitazonu, išvardytos mažėjančiu dažniu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal reakcijos sunkumą.

1 lentelė, Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo, gydant roziglitazonu duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio		
	Monoterapija roziglitazonu	Roziglitazonas su metforminu	Roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
anemija	dažnai	dažnai	dažnai
granulocitopenija			dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
hipercholesterolemija ¹	dažnai	dažnai	dažnai
hipertrigliceridemija	dažnai		
hiperlipemija	dažnai	dažnai	dažnai
svorio padidėjimas	dažnai	dažnai	dažnai
padidėjęs apetitas	dažnai		
hipoglikemija		dažnai	labai dažnai
Nervų sistemos sutrikimai			
svaigulys*		dažnai	
galvos skausmas*			dažnai
Širdies sutrikimai			
širdies nepakankamumas ²		dažnai	dažnai
širdies išemija	dažnai	dažnai	dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai			
vidurių užkietėjimas	dažnai	dažnai	dažnai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai			
kaulų lūžiai ⁴	dažnai	dažnai	
mialgija*			dažnai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
edema	dažnai	dažnai	labai dažnai

*Šių reiškinių dažnis, laikant, kad placebo grupė klinikinioose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

¹Hipercholesterolemija pastebėta 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trimis geriamaisiais vaistais). Bendro cholesterolio kiekio padidėjimas buvo sąlygotas ir MTL, ir DTL padidėjimo, bet bendro cholesterolio santykis su DTL nekito, o ilgalaikio tyrimo metu pagerėjo. Šie padidėjimai buvo nežymūs ir paprastai dėl to nereikėjo nutraukti gydymo.

²Širdies nepakankamumo atvejų padaugėjo, kai roziglitazonas buvo pridėtas prie sulfanilurėjos preparato (gydant šiais dviem arba trimis vaistiniais preparatais). Tokių atvejų buvo daugiau, kai pacientai vartojo 8 mg roziglitazono nei vartojant 4 mg roziglitazono (bendra paros dozė). Pagrindinio dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu, gydant trimis geriamaisiais vaistais, širdies nepakankamumas pasireiškė 1,4 % atvejų, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilurėja. Vartojant roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnumas buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Placebu kontroliuojamas vienu metų trukmės tyrimas su pacientais, sergančiais staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I–II klasės), parodė, kad širdies nepakankamumas pablogėjo 6,4 % pacientų, gydytų roziglitazonu, palyginti su 3,5 % vartojusiųjų placebo.

³ Atlikus bendrąją retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant deriniais su roziglitazonu – 2,00 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe – 1,53 %, kai pacientai roziglitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėjo, kai roziglitazonas būdavo skiriamas jau gydomiems insulinu ir sergantiems išemine širdies liga bei vartojantiems nitratus pacientams. Atnaujinant šią retrospektyvią analizę, buvo įtraukti 10 kitų tyrimų duomenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, bet dar nebuvo gauti pirminės analizės metu, kuriais remiantis, bendras reiškinių, kurie paprastai būna susiję su širdies išemija, dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė: taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, 2,21 %, palyginti su 2,08 %, vartojant aktyvią palyginamąją medžiagą ar placebo [SR 1,098 (95 % PI 0,809–1,354)]. Perspektyviojo kardiovaskulinių baigčių tyrimo (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų) svarbiausioji vertinamoji kardiovaskulinės mirties ar gydymo ligoninėje baigtis roziglitazono ir aktyvaus palyginamojo preparato grupėje buvo panaši [SR 0,99 (95 % PI 0,85–1,16)]. Didelio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo gerai prieš tyrimą atrinkti pacientai, duomenimis, jungtinės vertinamosios miokardo infarkto ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos baigties dažnis taikant gydymą pagal planą, pagal kurį vartojama roziglitazono, buvo 17,46 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų, o vartojant kitokius vaistinius preparatus nuo diabeto, 17,57 reiškinių per 1000 tiriamųjų metų [santykinė rizika 0,93 (95 % pasikliautinis intervalas 0,80–1,10)]. Kiti du ilgalaikiai, perspektyvieji, atsitiktinių imčių, kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (9620 pacientų, vidutinė kiekvieno tyrimo trukmė > 3 metų), kuriuose roziglitazonas buvo palygintas su kitais registruotais geriaisiais vaistais nuo diabeto arba su placebo, tokios galimos miokardo išemijos rizikos nepatvirtino. Vertinant visus turimus duomenis apie miokardo išemijos riziką, galutinių išvadų padaryti negalima.

⁴ Ilgalaikiai tyrimai rodo kaulų lūžių dažnio padidėjimą pacientams, ypač moterims, vartojant roziglitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis roziglitazoną vartojančioms moterims buvo 9,3 % (2,7 paciento per 100 paciento metų), palyginti su 5,1 % (1,5 paciento per 100 paciento metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje roziglitazono grupėje, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe [8,3 %, palyginti su 5,3 %, santykinė rizika 1,57 (95 % PI 1,26–1,97)]. Pasirodė, kad lūžių rizika yra didesnė moterims, palyginti su kontroline grupe [11,5 %, palyginti su 6,3 %, santykinė rizika 1,82 (95 % PI 1,37–2,41)], nei vyrams, palyginti su kontroline grupe [5,3 %, palyginti su 4,3 %, santykinė rizika 1,23 (95 % PI 0,85–1,77)]. Būtina sukaupti daugiau duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar lūžių rizika vyrams po ilgalaikio stebėjimo padidėja. Daugiausiai pasitaikė viršutinių galūnių ir distalinės apatinių galūnių dalies lūžių (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu metodu atliktuose klinikiniuose tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau nei trigubai viršijantis viršutinę normos ribą, buvo pastebėtas taip pat dažnai, kaip ir placebo grupėje (0,2 %) ir rečiau, negu vartojant aktyvius palyginamuosius preparatus (0,5 % vartojant metforminą/sulfonilurėją). Su kepenų ir tulžies latakų sistema susijusių nepalankių įvykių dažnis buvo <1,5 %, bet kurioje gydymo grupėje ir buvo toks pat, kaip ir placebo grupėje.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant roziglitazoną jam patekus į rinką.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal duomenis, gautus atidavus roziglitazoną į rinką

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
greitas ir didelis svorio priaugimas	Labai retai
Imuninės sistemos sutrikimai (žr. Odos ir poodinio audinio sutrikimai)	
anafilaksinė reakcija	Labai retai
Akių sutrikimai	
tinklainės dėmės edema	Retai
Širdies sutrikimai	
kongestinis širdies nepakankamumas ir plaučių edema	Retai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimas, pirmiausiai pasireiškiantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu ⁵	Retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai (žr. Imuninės sistemos sutrikimai)	
angioedema	Labai retai
odos reakcijos (pvz. niežulys, dilgėlinė, bėrimas)	Labai retai

⁵ Buvo gauta pranešimų apie retus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir hepatoceliulinės disfunkcijos atvejus. Labai retai, tačiau buvo pranešimų apie mirtinus atvejus.

Metforminas

Klinikinių tyrimų duomenys ir duomenys vaistui patekus į rinką

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal organų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, prieinamoje ES.

3 lentelė. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką.

Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	
skrandžio ir žarnyno simptomai ⁶	Labai dažnai
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
laktinė pieno rūgšties acidozė	Labai retai
vitamino B12 nepakankamumas ⁷	Labai retai
Nervų sistemos sutrikimai	
metalo skonis burnoje	Dažnai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
kepenų funkcijos sutrikimai	Labai retai
hepatitas	Labai retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
dilgėlinė	Labai retai
eritema	Labai retai
niežulys	Labai retai

⁶ Virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmai ir apetito netekimas dažniau atsiranda gydymo pradžioje ir dažniausiai praeina savaime.

⁷ Ilgai gydant metforminu sumažėja vitamino B12 absorpcija, dėl to kartais gali atsirasti klinikai reikšmingas vitamino B12 nepakankamumas (t. y. megaloblastinė anemija).

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie AVANDAMET perdozavimą nėra.

Yra negausių duomenų apie roziglitazono perdozavimą žmonėms. Klinikinių tyrimų su savanoriais metu buvo skiriamos vienkartinės roziglitazono dozės iki 20 g, ir jos buvo gerai toleruojamos.

Gausus metformino perdozavimas (ar laktinės acidozės rizikos veiksniai) gali sukelti laktatinę acidozę – kritinę būklę, kurią privaloma gydyti ligoninėje.

Perdozavimo atveju rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą, kuris apsprendžiamas paciento klinikinės būklės. Hemodializė - efektyviausias būdas laktatams ir metforminui pašalinti, tačiau roziglitazonas yra stipriai sujungtas su baltymais ir hemodializuojant nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas: A10BD03.

AVANDAMET – dviejų antihiperглиkeminių vaistų derinys, kuris pasižymi papildomu veikimo mechanizmu, gerinančiu gliukemijos kontrolę II tipo diabetu sergantiems pacientams; roziglitazono maleatas priklauso tiazolidindionų klasei, o metformino hidrochloridas priklauso biguanidų klasei.

Tiazolidindionai visų pirma silpnina atsparumą insulinui, o biguanidai mažina endogeninės gliukozės gamybą kepenyse.

Roziglitazonas

Roziglitazonas – selektyvus ląstelių branduolių receptorių PPAR γ (peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamų gama receptorių) agonistas, priklausantis antihiperглиkeminių vaistų tiazolidindionų klasei. Jis mažina glikemiją, susilpnindamas atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse.

Antihiperглиkeminis roziglitazono poveikis buvo įrodytas, panaudojus daug II tipo diabeto modelių su gyvūnais. Be to, roziglitazonas išsaugo β -ląstelių funkciją, ką parodo kasos salelių masės ir insulino kiekio padidėjimas, bei apsaugo nuo akivaizdžios hiperглиkemijos atsiradimo II tipo diabeto modeliuose su gyvūnais. Roziglitazonas nestimuliuoja insulino sekrecijos kasoje ir nesukelia hipoglikemijos žiurkėms ir pelėms. Pagrindinis metabolitas (parahidroksisulfatas), kuriam būdingas didelis afinitetas tirpiems žmogaus PPAR γ , pasižymėjo stipriu veikimu gliukozės tolerancijos bandymuose su nutukusiomis pelėmis. Šio stebėjimo klinikinė reikšmė nebuvo visiškai išaiškinta.

Klinikiniuose tyrimuose roziglitazono gliukozę mažinantis poveikis pradžioje buvo laipsniškas, artimas maksimaliam sumažėjimui nevalgius (GPN – gliukozė plazmoje nevalgius), ir buvo akivaizdus po maždaug 8 gydymo savaitių. Pagerėjusi glikemijos kontrolė pasireiškė gliukozės kiekio sumažėjimu tiek nevalgius, tiek ir po valgio.

Roziglitazonas yra susijęs su kūno masės padidėjimu. Šio poveikio mechanizmo tyrimai parodė, kad iš esmės kūno masės didėjimą lemia intensyvus riebalų kaupimasis poodyje, mažėjant visceraliniams riebalams ir riebalų sankaupoms kepenyse.

Atitinkamai veikimo mechanizmui, roziglitazonas kartu su metforminu mažina atsparumą insulinui ir pagerina kasos β -ląstelių funkciją. Pagerėjusi glikemijos kontrolė taip pat buvo susijusi su pastebimu laisvųjų riebalų rūgščių sumažėjimu. Skirtingų, bet papildančių vienas kitą veikimo mechanizmų dėka kombinuotas gydymas roziglitazonu ir metforminu sąlygoja papildomą poveikį, reguliuojant glikemiją II tipo diabetu sergantiems pacientams.

Tyrimuose, kurių maksimali trukmė buvo treji metai, vartojant roziglitazoną vieną ar du kartus per parą kartu su metforminu, pasiektas ilgalaikis glikemijos reguliacijos pagerėjimas (GPN ir HbA_{1c}). Turintiems atsvorį pacientams gliukozę mažinantis efektas buvo ryškesnis. Gydymo rezultatų tyrimas su roziglitazonu nebuvo užbaigtas, todėl ilgalaikė, su pagerėjusia glikemijos reguliacija susijusi nauda, vartojant roziglitazoną, nebuvo įrodyta.

Aktyvus kontroliuojamas 24 savaitių trukmės klinikinis tyrimas (roziglitazonas iki 8 mg per parą arba metforminas iki 2000 mg per parą) buvo atliktas su 197 vaikais (10–17 metų amžiaus), sergančiais 2 tipo diabetu. HbA_{1c} pagerėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis, statistškai reikšmingas buvo tik metformino grupėje. Nepastebėta, kad roziglitazonas būtų pranašesnis už metforminą. Po gydymo roziglitazonu vaikams nenustatyta kokių nors naujų su saugumu susijusių reiškinių, palyginti su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu. Nėra duomenų apie ilgalaikį efektyvumą ir saugumą vaikams.

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris kontroliuojamasis ADOPT tyrimas (angl., *A Diabetes Outcome Progression Trial* – diabeto baigčių progresavimo tyrimas), kurio metu 4351 vaistiniais preparatais negydytas asmuo, kuriam neseniai diagnozuotas (≤ 3 metų) 2 tipo diabetas, buvo gydytas 4–6 metus (vidutinė gydymo trukmė 4 metai) ir gydymas 4–8 mg roziglitazono paros doze buvo palygintas su gydymu metforminu (nuo 500 mg iki 2000 mg per parą) ar glibenklamidu (nuo 2,5 mg iki 15 mg per parą). Gydymas roziglitazonu tyrimo metu (iki 72 gydymo mėnesių) reikšmingai mažino monoterapijos neveiksmingumo riziką (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius $> 10,0$ mmol/l) 63 %, palyginti su glibenklamidu (HR 0,37, PI 0,30–0,45), ir 32 %, palyginti su metforminu (HR 0,68, PI 0,55–0,85). Perskaičiavus, kaupiamasis gydymo nepakankamumo dažnis buvo 10,3 % vartojant roziglitazoną, 14,8 % vartojant metforminą ir 23,3 % vartojant glibenklamidą. Iš viso atitinkamai 43

%, 47 % ir 42 % asmenų roziglitazono, glibenklamido ir metformino grupėse nutraukė tyrimą dėl kitokių priešasčių nei monoterapijos nepakankamumas. Šių reiškinių įtaka ligos progresavimui arba mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms komplikacijoms nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko žinomus nepageidaujamus reiškinis, būdingus kiekvienam gydymo būdui, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant roziglitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padažnėjimas roziglitazoną vartojančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atliktas didelis (4447 tiriamųjų) atviras perspektyvusis kontroliuojamasis *RECORD* (angl. *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* – roziglitazono įtakos diabeto ligonių širdies vertinamosioms baigtims ir gliukozės koncentracijos kraujyje reguliacijai įvertinimas) tyrimas (vidutinė stebėjimo trukmė 5,5 metų), kuriame dalyvavo 2 tipo diabeto ligoniai, kurių būklė buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu arba sulfanilurės dariniais, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir papildomai vartojo arba roziglitazoną, arba metforminą, arba sulfanilurę. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priešasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių. Vidutinės vartotos dozės atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje nurodytos toliau esančioje lentelėje:

Atsitiktiniu būdu paskirtas gydymas †	Vidutinė (SN) dozė atsitiktiniu būdu paskirto gydymo pabaigoje
Roziglitazonas (arba SU darinys, arba metforminas)	6,7 (1,9) mg
Sulfanilurės darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurės dariniu)	1995,5 (682,6) mg

* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurės darinio (glibenklamido ar glikazido) dozės (t. y. maždaug pusė didžiausios dozės).

† Pacientai, kuriems buvo taikytas paskirtas gydymas kartu su tinkamu pagrindiniu gydymo būdu, ir buvo įvertinti duomenys.

Koreguotos svarbiausios vertinamosios baigties reiškinių roziglitazono grupėje (321/2220), palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato grupe (323/2227) (SR 0,99, PI 0,85-1,16), skirtumų nepastebėta, kai prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį, kriterijus lygus 1,20 (prognozės, kad gautas rezultatas bus ne blogesnis už palyginamąjį $p = 0,02$). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties SR ir PI buvo: mirtis dėl visų priešasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priešasčių (SR 0,84, PI 0,59-1,18), ūminis miokardo infarktas (SR 1,14, PI 0,80-1,63) ir insultas (SR 0,72, PI 0,49-1,06). Aštuoniolika mėnesių trukusios tyrimo dalies duomenimis, papildomai paskyrus roziglitazoną, gydant dviem vaistinėmis preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurės darinio ir metformino deriniu. Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu taikytas gydymas dvigubu deriniu, galutinės analizės po 5 metų duomenimis, koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginti su pradiniu, nustatytas 0,14 %, vartojančių papildomai roziglitazoną kartu su metforminu, palyginti su 0,17 % padidėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai sulfanilurės darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų $p < 0,0001$). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurės dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurės dariniu, organizme (gydymo skirtumo $p = 0,0083$). Nustatytas reikšmingas širdies nepakankamumo (mirtino ir nemirtino) (SR 2,10, PI 1,35-3,27) ir kaulų lūžių (santykinė rizika 1,57, PI 1,26-1,97) padažnėjimas, taikant gydymą pagal planą, pagal kurį buvo vartojama roziglitazono, palyginti su aktyvaus palyginamojo preparato vartojimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš viso 564 pacientai pasitraukė iš kardiovaskulinio stebėjimo, iš jų 12,3 % roziglitazono grupės pacientų ir 13 % kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo stebėjimo dėl kardiovaskulinių reiškinių sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priešasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

Metforminas

Metforminas – biguanidas, pasižymintis antihiperglikeminiu poveikiu, mažinantis tiek bazinę, tiek ir glikemiją plazmoje po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

- Slopindamas gliukoneogenezę bei glikogenolizę, mažina gliukozės gamybą kepenyse.
- Raumenyse, saikingai padidindamas jautrumą insulinui, pagerina gliukozės įsisavinimą ir utilizaciją periferijoje.
- Lėtindamas gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse.

Metforminas didina specialiųjų gliukozės pernešėjų (GLUT-1 ir GLUT-4) transportinį pajėgumą.

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomąsias dozes, vidutinės trukmės ar ilgalaikiuose klinikuose tyrimuose: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų koncentracijas.

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo diabeto atveju. Turinčių atsvarį pacientų, kurių gydymas diea nebuvo efektyvus, gydymo metforminu gautų rezultatų analizė parodė:

- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusių bet kokių komplikacijų rizikos sumažėjimą metformino grupėje (29,8 įvykių/1000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0023$, ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykių/1000 pacientų per metus), $p = 0,0034$.
- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusio mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dieta - 12,7 įvykių/1000 pacientų per metus, $p = 0,017$.
- Reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje - 13,5 įvykių/1000 pacientų per metus, lyginant su dietos - 20,6 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,011$), ir lyginant su kombinuoto gydymo sulfanilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis - 18,9 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,021$).
- Reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metformino - 11 įvykių/1000 pacientų per metus, tik dietos - 18 įvykių/1000 pacientų per metus ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

AVANDAMET

Rezorbcija

Jokių statistiškai reikšmingų rezorbcijos savybių skirtumų nebuvo tarp rozigitazono ir metformino, esančių AVANDAMET tablečių sudėtyje, ir atitinkamai tarp rozigitazono maleato ir metformino hidrochlorido, esančių tabletėse.

Skiriant AVANDAMET sveikiems savanoriams, maistas neturėjo reikšmės rozigitazono ir metformino PPKK (plotui po koncentracine kreive). Pavalgius C_{max} buvo mažesnė (22 % rozigitazonui ir 15 % metforminui), t_{max} vėlavo (vidutiniškai 1,5 val. rozigitazonui ir 0,5 val. metforminui). Šis maisto poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Toliau pateikti duomenys rodo farmakokinetines atskirų AVANDAMET veikliųjų medžiagų savybes.

Roziglitazonas

Rezorbicija

Absolūtus roziglitazono tiek 4 mg, tiek 8 mg dozių biologinis prieinamumas yra apie 99 %. Didžiausia roziglitazono koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 1 valandos. Koncentracija plazmoje maždaug proporcinga visam gydomųjų dozių diapazonui.

Skiriant roziglitazoną su maistu, bendra ekspozicija nepakito (PPKK), nors nežymiai sumažėjo C_{max} (apie 20 – 28 %) ir vėlavo t_{max} (apie 1,75 val.), lyginant su duomenimis, gautais nevalgius. Šie maži pokyčiai kliniškai nereikšmingi, todėl nebūtina skirti roziglitazono tam tikru laiku, priklausomai nuo valgymo. Padidėjusi skrandžio pH neveikia roziglitazono rezorbicijos.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikiems savanoriams yra apie 14 l. Didelė roziglitazono dalis sujungiama kraujo plazmos baltymais (apie 99,8 %), ir tai nepriklauso nuo vaisto koncentracijos bei amžiaus. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) sujungimo laipsnis su baltymais yra labai didelis (> 99,99 %).

Metabolizmas

Roziglitazonas metabolizuojamas dideliu laipsniu ir nepakitusių pavidalu pirminis junginys neišskiriamas. Pagrindinis metabolizmo būdas yra N-demetilinimas ir hidroksilinimas, po to vyksta konjugacija su sulfatu ir gliukurono rūgštimi. Pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato) reikšmė bendram antihiperглиkeminiam poveikiui žmonėms nėra visiškai išaiškinta, todėl neatmetama galimybė, kad metabolitai gali įnešti savo aktyvumo dalį. Tačiau tai nekelia nerimo dėl saugumo tam tikroms grupėms, nes esant kepenų funkcijos pablogėjimui, vaistas ir taip kontraindikuotinas, be to, III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo daug pagyvenusių pacientų ir pacientų su lengvo bei vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimu.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad roziglitazonas daugiausia metabolizuojamas CYP2C8 ir tik nedidelė jo dalis metabolizuojama CYP2C9.

Kadangi *in vitro* roziglitazonas pastebimai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, yra maža tikimybė, kad galima nuo metabolizmo priklausoma sąveika su medžiagomis, metabolizuojamomis šiais P450 fermentais. Kaip parodyta *in vitro*, roziglitazonas vidutiniškai slopina CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ir mažai slopina CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (žr. 4.5 skyrių). *In vivo* sąveikos tyrimai su varfarinu parodė, kad roziglitazonas nesąveikauja su CYP2C9 substratais.

Eliminacija

Totalinis roziglitazono plazmos klirensas yra apie 3 l/h, o galinis pusinės eliminacijos periodas – apie 3 - 4 val. Skiriant roziglitazono vieną ar du kartus per parą, negauta jokių duomenų apie nelauktą jo susikaupimą. Pagrindinis išskyrimo būdas yra su šlapimu, ir tuo būdu išskiriama apie du trečdalius dozės, tuo tarpu su išmatomis išsiskiria apie 25 % dozės. Šlapime ir išmatose nerandama nepakitusių veikliųjų medžiagų. Pažymėjus radioaktyviomis medžiagomis, galinis radioaktyvumo pusinės eliminacijos periodas buvo apie 130 valandų, o tai rodo, kad metabolitų eliminacija yra lėta. Kartotinių dozių metu laukiama metabolitų kumuliacija plazmoje, ypač pagrindinio metabolito (parahidroksisulfato), ir galima tikėtis 8 kartus didesnio jo susikaupimo.

Atskiros žmonių grupės

Lytis. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, ryškesnių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nebuvo.

Pagyvenusieji. Atlikus farmakokinetinę analizę atrinktoje šioje grupėje, nustatyta, kad amžius neturi reikšmingesnės įtakos roziglitazono farmakokinetikai.

Vaikai ir paaugliai: farmakokinetinė analizė, apimanti 96 vaikus nuo 10 iki 18 metų, sveriančius nuo 35 iki 178 kg, parodė vienodą vaikų ir suaugusiųjų vidutinį CL/F. Individualus vaikų CL/F buvo tokio pat diapazono kaip ir individualus suaugusiųjų CL/F. Atrodo, kad CL/F nesusijęs su amžiumi, bet vaikams didėja priklausomai nuo svorio.

Kepenų funkcijos pablogėjimas. Lyginant su sveikais, ciroze sergančių pacientų ir turinčių vidutinio laipsnio (Child-Pugh B) kepenų funkcijos pablogėjimą nesujungto su baltymais vaisto C_{max} ir PPKK buvo nuo 2 iki 3 kartų didesnis. Tarp sergančių asmenų nesujungto vaisto PPKK svyravimas buvo didelis ir skyrėsi net iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Nėra kliniškai reikšmingų roziglitazono farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos pablogėjimas ar terminalinės stadijos inkstų liga ir jau taikoma nuolatinė hemodializė.

Metforminas

Rezorbcija

Po išgertos metformino dozės t_{max} pasiekama per 2,5 val. Sveikiems savanoriams absoliutus 500 mg metformino tabletės biologinis prieinamumas yra apie 50 – 60. Išgertos dozės 20 – 30 nerezorbuojama ir išskiriama su išmatomis.

Išgerto metformino rezorbcija yra dalinė, šiam procesui būdinga įsotinio kinetika. Manoma, kad metformino rezorbcijos farmakokinetika yra ne linijinė. Įprastiniu būdu dozuojant metforminą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 24 – 48 valandas ir apskritai yra mažesnė nei 1 µg/ml. Kontroliuojamais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad net skiriant maksimalias dozes, didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršija 4 µg/ml.

Maistas sumažina ir nežymiai pailgina metformino rezorbciją. Stebėta, kad išgėrus 850 mg dozę, didžiausia koncentracija plazmoje yra 40, mažesnė, 25, sumažėja PPKK, o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinių svarba nežinoma.

Pasiskirstymas

Sujungimas su baltymais yra nereikšmingas. Metforminas persiskirsto į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje, ir jos pasiekiamos beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis V_d svyruoja nuo 63 iki 276 l.

Metabolizmas

Metforminas su šlapimu išsiskiria nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min., kas rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdais. Po išgertos dozės galinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 6,5 val. Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos periodas pailgėja, ir tai sąlygoja metformino koncentracijos plazmoje padidėjimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta jokių tyrimų su gyvūnais, kartu vartojant abu preparatus, esančius AVANDAMET. Šie duomenys yra iš tyrimų, kurie atlikti su atskirais roziglitazono ir metformino preparatais.

Roziglitazonas

Tyrimų su gyvūnais metu stebėti nepageidaujami efektai, kurie gali būti svarbūs klinikai: plazmos tūrio padidėjimas, kurį lydi eritrocitų rodiklių sumažėjimas, ir širdies masės padidėjimas. Taip pat stebėtas kepenų masės, ALT aktyvumo (tik šunims) ir riebalinio audinio padidėjimas. Panašus poveikis stebėtas vartojant ir kitus tiazolidindionus.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu roziglitazono skyrimas žiurkėms viduriniu vėlyvuoju nėštumo periodu buvo susijęs su vaisiaus žuvimu ir sulėtėjusiu vaisiaus vystymusi. Be to, roziglitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse, mažino šių hormonų koncentraciją kraujo plazmoje ir taip veikė rujos/menstruacinį ciklą bei vaisingumą (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimuose su gyvūnais taikant šeiminės adenomatozinės polipozės (ŠAP) modeli, gydymui panaudojus roziglitazono, kurio dozė buvo 200 kartų didesnė už farmakologinę aktyvią jo dozę, padaugėjo tumorų išplitimas storioje žarnoje. Šio atrasto reiškimo svarba nežinoma. Tačiau *in vitro* roziglitazonas skatina žmogaus storosios žarnos vėžio ląstelių diferenciaciją ir mutageninių pokyčių atsistatymą. Be to, genotoksiškumo tyrimuose *in vivo* ir *in vitro* roziglitazonas neveikė genotoksiškai, o dviejų graužikų rūšių viso gyvenimo trukmės tyrimuose negauta jokių įrodymų apie storosios žarnos tumorus.

Metforminas

Iprastiniais farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, potencialaus kancerogeniškumo ir toksiškumo reprodukcijai ikiklinikiniais metformino tyrimais jokio ypatingo pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės užpildas:

Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Laktozės monohidratas
Povidonas (E1201)
Magnio stearatas

Tabletės dengianti plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Raudonasis geležies oksidas (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PVdC/aliuminis). Pakuotėse yra 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 ir 180 tablečių. Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2003 10 20
Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2008 10 20

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Receptinis vaistinis preparatas.

• SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR EFEKTYVIAM VAISTO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nebūtini.

• KITOS SĄLYGOS

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) privalo užtikrinti, kad prieš pateikiant preparatą į rinką ir jo buvimo rinkoje metu būtų įdiegta ir veikta pateiktoje 1.8.1. modulio 7.2 versijos paraiškoje rinkodaros teisei suteikti aprašyta farmakologinio budrumo sistema.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja atlikti tyrimus ir vykdyti papildomą farmakologinio budrumo veiklą pagal Farmakologinio budrumo planą, kaip patvirtinta Rizikos valdymo plano (RVP) 4 versijoje, pateiktoje paraiškos rinkodaros teisei gauti 1.8.2. modulyje bei kituose vėlesniuose RVP atnaujinimuose, patvirtintuose Žmonėms skirtų vaistų komiteto.

Vadovaujantis Žmonėms skirtų vaistų komiteto gairėmis dėl rizikos valdymo sistemų žmonėms skirtiems vaistiniams preparatams, atnaujintas Rizikos valdymo planas pateikiamas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintą RVP reikia pateikti:

- kai gaunama nauja informacija, kuri gali turėti įtakos esamai saugumo specifikacijai, farmakologinio budrumo planui arba rizikos mažinimo veiksams;
- per 60 dienų po to, kai buvo pasiektas svarbus (farmakologinio budrumo arba rizikos sumažinimo) etapas;
- Europos vaistų agentūros (EMA) reikalavimu.

Periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas

Jeigu CHMP nenusprendė kitaip, rinkodaros teisės turėtojas ir toliau kasmet pateikia PASP.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE) (IŠSKYRUS DAUGIADOZES PAKUOTES)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 1 mg/ 500 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JŲ KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 1 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 500 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės
56 tabletės
112 tablečių
360 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/001, 28 tabletės
EU/1/03/258/002, 56 tabletės
EU/1/03/258/003, 112 tablečių
EU/1/03/258/019, 360 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE) TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (3x112 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 1 mg/ 500 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS(-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 1 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 500 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 3 pakuotės po 112 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytojiui paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDUTINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS) TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (112 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 1 mg/ 500 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 1 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 500 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

112 tablečių.

Daugiadozės pakuotės, susidedančios iš 3 pakuočių, kuriose yra po 112 plėvele dengtų tablečių, dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Vartojamos tik gydytojiui paskyrus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 1 mg/500 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE) (IŠSKYRUS DAUGIADOZES PAKUOTES)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 500 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės
56 tabletės
112 tablečių
360 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/004, 28 tabletės
EU/1/03/258/005, 56 tabletės
EU/1/03/258/006, 112 tablečių
EU/1/03/258/020, 360 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE) TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (3x112 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 500 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 3 pakuotės po 112 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/016

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDUTINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS) TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (3x112 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 500 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

112 tablečių
Daugiadozės pakuotės, kurioje yra 3 pakuotės po 112 plėvele dengtų tablečių, dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytojui paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/016

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 2 mg/500 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletės
Rosiglitazonas/metformino hidrochloridas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE) (IŠSKYRUS DAUGIADOZES PAKUOTES)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
56 tabletės
180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/007, 14 tablečių
EU/1/03/258/008, 28 tabletės
EU/1/03/258/009, 56 tabletės
EU/1/03/258/021, 180 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE)

TIK DAUGIADOŽĖMS PAKUOTĖMS (2x56 TABLETĖS, SUVYNIOTOS Į SKAIDRŲ PLASTIKĄ)

TIK DAUGIADOŽĖMS PAKUOTĖMS (3x56 TABLETĖS, SUPAKUOTOS Į DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadožė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės.
Daugiadožė pakuotė, susidedanti iš 3 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/013, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 112 plėvele dengtų tablečių, dalis.
EU/1/03/258/017, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 168 plėvele dengtų tablečių, dalis.

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDUTINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS) TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (56 TABLETĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

Daugiadozės pakuotės, susidedančios iš 2 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės, dalis.

56 tabletės

Daugiadozės pakuotės, susidedančios iš 3 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės, dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Vartojamos tik gydytojui paskyrus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/013, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 112 tablečių, dalis
EU/1/03/258/017, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 168 tablečių, dalis.

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

avandamet 2 mg/1000 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletės
Rosiglitazonas/metformino hidrochloridas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegiuotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE) (IŠSKYRUS DAUGIADOZES PAKUOTES)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
56 tabletės
180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/258/010, 14 tablečių
EU/1/03/258/011, 28 tabletės
EU/1/03/258/012, 56 tabletės
EU/1/03/258/022, 180 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE)

TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (2x56 TABLETĖS, SUVYNIOTOS Į SKAIDRŲ PLASTIKĄ)

TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (3x56 TABLETĖS, SUPAKUOTOS Į DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės.
Daugiadozė pakuotė, susidedanti iš 3 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartojamos tik gydytoji paskyrus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/03/258/014, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 112 tablečių, dalis.
EU/1/03/258/018, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 168 tablečių, dalis.

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**VIDUTINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)
TIK DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS (56 TABLETĖS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg roziglitazono (maleato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos – pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

Daugiadozės pakuotės, susidedančios iš 2 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės, dalis.

56 tabletės

Daugiadozės pakuotės, susidedančios iš 3 pakuočių, kuriose yra po 56 plėvele dengtas tabletės, dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Vartojamos tik gydytojui paskyrus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/03/258/014, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 112 tablečių, dalis.
EU/1/03/258/018, 56 tabletės, daugiadozės pakuotės, kurioje yra 168 tablečių, dalis.

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandamet 4 mg/1000 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

AVANDAMET 1 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
AVANDAMET 2 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
AVANDAMET 2 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
AVANDAMET 4 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Roziglitazonas/metformino hidrochloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- **Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.**
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- **Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Lapelio turinys

1. Kas yra Avandamet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Avandamet
3. Kaip vartoti Avandamet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Avandamet
6. Kita informacija

1. KAS YRA AVANDAMET IR KAM JIS VARTOJAMAS

Avandamet tabletės yra dviejų vaistų, vadinamų *roziglitazonu* ir *metforminu*, derinys. Šie du vaistai vartojami II tipo cukriniam diabetui gydyti.

Žmonių, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme nepakankamai gaminama insulino (hormono, reguliuojančio cukraus kiekį kraujyje) arba nenormaliai reaguoja į paties gaminamą insuliną. Roziglitazonas ir metforminas veikia kartu, todėl Jūsų organizmas geriau panaudoja paties pagamintą insuliną, o tai padeda sumažinti cukraus kiekį kraujyje iki normalios koncentracijos. Avandamet gali būti vartojamas vienas arba kartu su sulfonilurijos preparatais, kitais diabetui gydyti skirtais preparatais.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AVANDAMET

Gydant diabetą, svarbu ne tik vartoti Avandamet, bet ir laikytis gydytojo rekomenduotos dietos bei gyvenimo būdo.

Avandamet vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) roziglitazonui ar metformino hidrochloridui, arba kuriai nors pagalbinei Avandamet medžiagai (*išvardytos 6 skyriuje*);
- jeigu Jūs patyrėte **širdies priepuolį** arba Jums yra buvusi **sunki krūtinės angina** ir dėl šių priežasčių buvote gydomas ligoninėje;
- jeigu Jūs sergate ar praeityje sirgote **širdies nepakankamumu**;
- jei Jums yra **kvėpavimo nepakankamumas**;
- jei Jūs sergate **kepenų liga**;
- jei **gausiai vartojate alkoholio** – jeigu reguliariai arba kartais vartojate daug alkoholio;
- jei Jums yra **diabetinė ketoacidozė** (diabeto komplikacija, kai greitai mažėja kūno masė, pykina ar vemiamas);
- jei sergate **inkstų ligomis**;

- **jei netekote skysčių ar sergate sunkia infekcine liga** (žr. „Jums vartojant Avandamet, gydytojas turi žinoti“ 2 skyriuje);
- **jei Jums rengiamasi atlikti rentgenologinį tyrimą, naudojant injekcines rentgenokontrastines medžiagas** (žr. „Jums vartojant Avandamet, gydytojas turi žinoti“ 2 skyriuje);
- **jei Jūs maitinate krūtimi** (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ 2 skyriuje).

➔ Jeigu manote, kad bet kuris šių teiginių Jums tinka, **pasitarkite su gydytoju. Nevartokite Avandamet.**

Specialios atsargumo priemonės

Avandamet nerekomenduojama vartoti asmenims, jaunesniems nei 18 metų amžiaus, nes nėra duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą šios amžiaus grupės pacientams.

Jei Jums diagnozuota krūtinės angina (krūtinės skausmas) arba periferinių arterijų liga (pablogėjusi kojų kraujotaka).

➔ **Pasitarkite su gydytoju**, nes Avandamet gali Jums netikti.

Būklės, kurias reikia stebėti

Avandamet ir kiti diabetui gydyti vartojami vaistai gali pabloginti kai kurias esamas būkles arba sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį. Vartojant Avandamet, turite stebėti tam tikrus simptomus, kad sumažintumėte bet kokių sutrikimų riziką (žr. „Būklės, kurias reikia stebėti“ 4 skyriuje).

Gali atsinaujinti ovuliacija

Dėl būklės, veikiančios ovuliaciją (pvz., *policistinių kiaušidžių sindromas*), vartojant Avandamet nevaisingoms moterims gali vėl prasidėti ovuliacija. Jei taip atsitiko, naudokite tinkamas kontracepcijos priemones, kad nebūtų nepageidaujamo nėštumo (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ toliau 2 skyriuje).

Inkstų funkcijos tyrimas

Jūsų inkstai turi būti tiriami mažiausiai vieną kartą per metus, o jeigu Jūs vyresni nei 65 metų amžiaus arba jei Jūsų inkstų funkcija artima nenormaliai – gerokai dažniau.

Jums vartojant Avandamet, gydytojas turi žinoti:

- **jei Jūs netekote skysčių**, pvz., po sunkaus vėmimo, viduriavimo arba karščiavimo. Dėl to galima prarasti labai daug skysčių (*dehidracija*). Pasitarkite su gydytoju, nes gali tekti trumpam nustoti vartojus Avandamet;
- **jei Jums numatyta operacija, kurios metu bus taikoma bendroji nejautra**. Jūsų gydytojas patars Jums nustoti vartojus Avandamet mažiausiai 48 valandas prieš operaciją ir po jos;
- **jei Jums rengiamasi atlikti rentgenologinį tyrimą, naudojant rentgenokontrastines medžiagas**. Jūsų gydytojas patars Jums nevartoti Avandamet prieš rentgenologinį tyrimą ir 48 valandas po jo. Gydytojas ištirs Jūsų inkstų funkciją prieš atnaujinant gydymą.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tam tikri vaistai ypač veikia cukraus koncentraciją kraujyje:

- steroidai (vartojami **uždegimui** gydyti), pvz., prednizolonas arba deksametazonas;
- beta 2-agonistai (vartojami **astmai** gydyti), pvz., salbutamolis arba salmeterolis;
- diuretikai (vartojami **skysčiams šalinti**), pvz., furozemidas arba indapamidas;
- AKF inhibitoriai (vartojami **padidėjusiam kraujospūdžiui** gydyti), pvz., enalaprilis arba kaptoprilis;
- gemfibrozilis (vartojamas **cholesterolio kiekiui mažinti**);
- rifampicinas (vartojamas **tuberkuliozei** ir kitoms infekcinėms ligoms gydyti);

- cimetidinas (vartojamas **skrandžio rūgštingumui** mažinti).

➔ **Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, pasakykite gydytojui.** Jums patikrins cukraus koncentraciją kraujyje, ir gali tekti keisti Avandamet dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- **Avandamet nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.** Jei Jūs esate nėščia arba galite būti nėščia, pasakykite gydytojui prieš pradėdama vartoti Avandamet.
- **Nežindykite,** vartodama Avandamet. Vaisto sudedamųjų dalių gali patekti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neveikia gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Avandamet sudėtyje yra laktozės

Avandamet tablečių sudėtyje yra nedidelis kiekis laktozės. Pacientai, netoleruojantys laktozės arba kuriems nustatytas retas paveldėtas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės nepakankamumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, neturėtų vartoti šio vaisto.

3. KAIP VARTOTI AVANDAMET

Avandamet tabletes visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Nevartokite didesnės, negu paskirta, dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

Įprastinė pradinė dozė yra viena sudėtinė tabletė (2 mg roziglitazono ir 1000 mg metformino), geriama du kartus per parą, ryte ir vakare. (galite šią dozę vartoti kaip dvi 1 mg/500 mg tabletes du kartus per parą.)

Maždaug po 8 savaičių gydytojas gali padidinti dozę. Didžiausia dozė yra 4 mg roziglitazono ir 1000 mg metformino, ji geriama du kartus per parą. (galite šią dozę vartoti kaip dvi 2 mg/500 mg tabletes du kartus per parą.)

Kaip vartoti

Prarykite tabletę, užsigėrdami trupučiu vandens.

Geriausia gerti Avandamet valgio metu arba iškart po valgio. Tai padeda sumažinti skrandžio sutrikimų galimybę (įskaitant sutrikusį virškinimą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą).

Gerkite tabletes kiekvieną dieną panašiu metu ir laikykitės dietos, kurią rekomendavo Jūsų gydytojas.

Pavartojus per didelę Avandamet dozę

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, praneškite apie tai gydytojui ar vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Avandamet

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą dozę gerkite įprastu metu.

Nenustokite vartoti Avandamet

Vartokite Avandamet tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas. Jei nustosite vartoti Avandamet, cukraus koncentracija Jūsų kraujyje bus nekontroliuojama ir galite pasijusti blogai. Pasakykite savo gydytojui, jei ketinate nutraukti gydymą..

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Avandamet, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Būklės, kurias reikia stebėti

Alerginės reakcijos. Vartojant Avandamet jų pasitaiko labai retai. Simptomai yra tokie:

- iškilęs ir niežintis bėrimas (*dilgėlinė*);
- patinimas, kartais veido arba burnos (*angioedema*), apsunkinantis kvėpavimą;
- kolapsas.

→ Jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nustokite vartoti Avandamet.**

Pieno rūgšties acidozė. Padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje (*pieno rūgšties acidozė*) yra labai retas metformino sukeliamas nepageidaujamas poveikis. Dažniausiai jis pasireiškia žmonėms, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis. Pieno rūgšties acidozės simptomai:

- dažnas alsavimas;
- šaltkrėtis;
- pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas.

→ Jei Jums atsirado šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nustokite vartoti Avandamet.**

Skyčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas. Dėl Avandamet poveikio gali kauptis skysčiai, todėl gali patinti kojos ir padidėti svoris. Papildomi organizmo skysčiai gali pabloginti esamus širdies sutrikimus ir sukelti širdies veiklos nepakankamumą. Taip gali nutikti, jei Jūs vartojate kitų vaistų diabetui gydyti (pvz. insulino), jei Jums yra inkstų sutrikimų arba esate vyresni nei 65 metų amžiaus.

Reguliariai tikrinkite savo svorį. Jei jis pradeda staiga didėti, pasakykite gydytojui. Širdies veiklos nepakankamumo simptomai:

- dusulys, dėl kurio naktį nubundama;
- lengvai atsirandantis nuovargis po nedidelio fizinio krūvio, pvz., pasivaikščiojimo;
- staigus svorio padidėjimas;
- kulkšnių arba pėdų patinimas.

→ Jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, jeigu jų atsirado pirmą kartą arba jie sunkėja, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Maža cukraus koncentracija kraujyje (*hipoglikemija*). Jei vartojate Avandamet kartu su kitais vaistais diabetui gydyti, tikėtina, kad Jūsų cukraus koncentracija kraujyje bus mažesnė nei normali. Ankstyvi mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai yra:

- drebulys, prakaitavimas, alpimas;
- nervingumas, padažnėjęs širdies plakimas;
- alkis.

Būklė gali sunkėti iki orientacijos sutrikimo ir sąmonės praradimo.

→ Jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.** Gali tekti sumažinti vaisto dozę.

Kepenų veiklos sutrikimai. Prieš vartojant Avandamet, bus paimtas Jūsų kraujo mėginys kepenų veiklai ištirti. Gydomo eigoje šis tyrimas gali būti pakartotas. Kepenų sutrikimų simptomai:

- pykinimas ir vėmimas;
- pilvo skausmas;
- apetito netekimas;
- šlapimo patamsėjimas.

→ Jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Akių sutrikimai. Užpakaliniame akies paviršiuje esančios tinklainės paburkimas (*makulinė edema*), dėl kurio regėjimas tampa neaiškus, gali pasireikšti žmonėms, sergantiems diabetu. Naujai atsiradusi arba pablogėjusi makulinė edema retais atvejais pasireiškia žmonėms, vartojantiems Avandamet ir panašius į jį vaistus.

➔ **Pasitarkite su gydytoju** dėl savo regėjimo.

Kaulų lūžiai. Diabetu sergantys žmonės gali patirti kaulų lūžių. Lūžių tikimybė didesnė ilgiau nei vienerius metus Avandia vartojantiems žmonėms, ypač moterims. Dažniausiai pasitaiko pėdų, plaštakų ir rankų kaulų lūžių.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **daugiau nei 1 iš 10** žmonių:

- pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ar apetito netekimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau nei 1 iš 10** žmonių:

- skausmas krūtinėje (*krūtinės angina*);
- kaulų lūžiai;
- kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (*mažakraujystė*);
- nežymus bendro cholesterolio kiekio padidėjimas, kraujo riebalų kiekio padidėjimas;
- svorio priaugimas, apetito padidėjimas;
- svaigulys;
- vidurių užkietėjimas;
- daugiau nei normaliai sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (*hipoglikemija*);
- patinimas (*edema*) dėl skysčių susilaikymo;
- metalo skonis burnoje.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau nei 1 iš 1000** žmonių:

- skysčio susikaupimas plaučiuose (*plaučių edema*), sukeliantis dusulį;
- širdies veiklos nepakankamumas;
- užpakaliniame akies paviršiuje esančios tinklainės pabrinkimas (*makulinė edema*);
- kepenų veiklos sutrikimas (*kepenų fermentų padidėjimas*).

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau nei 1 iš 10000** žmonių:

- alerginės reakcijos;
- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- vitamino B₁₂ koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- staigus ir žymus svorio padidėjimas dėl skysčių susilaikymo;
- pieno rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Pasireiškus šalutiniams poveikiui

➔ Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

5. KAIP LAIKYTI AVANDAMET

Laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Avandamet vartoti negalima.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Avandamet sudėtis

Veikliosios medžiagos yra roziglitazonas ir metforminas. Yra įvairaus stiprumo Avandamet tablečių. Kiekvienos tabletės sudėtyje atitinkamai yra 1 mg roziglitazono ir 500 mg metformino; 2 mg roziglitazono ir 500 mg metformino; 2 mg roziglitazono ir 1000 mg metformino arba 4 mg roziglitazono ir 1000 mg metformino.

Pagalbinės medžiagos yra karboksietilkrakmolo natrio druska, hipromeliozė (E464), mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozės monohidratas, povidonas (E1201), magnio stearatas, titano dioksidas (E171), makrogolis, geltonasis geležies oksidas (E172).

Avandamet išvaizda ir kiekis pakuotėje

Avandamet 1 mg/500 mg tabletės yra geltonos spalvos, vienoje jų pusėje įspausta „gsk“, kitoje – „1/500“.

Avandamet 2 mg/500 mg tabletės yra blyškiai rožinės spalvos, vienoje jų pusėje įspausta „gsk“, kitoje – „2/500“.

Šių stiprumų vaistinis preparatas tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 28, 56, 112, 3x112 arba 360 plėvele dengtų tablečių.

Avandamet 2 mg/1000 mg tabletės yra geltonos spalvos, vienoje jų pusėje įspausta „gsk“, kitoje – „2/1000“.

Avandamet 4 mg/1000 mg tabletės yra rausvos spalvos, vienoje jų pusėje įspausta „gsk“, kitoje – „4/1000“.

Šių stiprumų vaistinis preparatas tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 14, 28, 56, 2x56, 3x56 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės ir ne visų stiprumų tabletės.

Rinkodaros teisės turėtojas: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Jungtinė Karalystė.

Gamintojas: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Ispanija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

Neberegistruotas vaistinis preparatas