

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 2 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra roziglitazono maleato kiekis, atitinkantis 2 mg roziglitazono.

Pagalbinė medžiaga:

Sudėtyje yra laktozės (maždaug 108 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rožinės plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos "GSK", kitoje pusėje – "2".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rozigitazonas vartojamas antrojo tipo cukrinio diabeto gydymui:

monoterapijai

- pacientams (ypač turintiems antsvorį), jei cukrinis diabetas nepakankamai kontroliuojamas dieta ir fiziniu krūviu, o metforminas netinka dėl kontraindikacijų arba netoleravimo;

kombinuotam **gydymui dviem geriamaisiais vaistais**, kartu su:

- metforminu, pacientams (ypač turintiems antsvorį), kai, taikant monoterapiją didžiausiomis toleruojamomis metformino dozėmis, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta;
- sulfanilkarbamido dariniais, tik tiems pacientams, kurie netoleruoja metformino, arba kuriems jo vartoti negalima, kai, taikant monoterapiją sulfanilkarbamido dariniais, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta;

kombinuotam **gydymui trimis geriamaisiais vaistais**, kartu su:

- metforminu ir sulfanilurėjos dariniais, pacientams (ypač turintiems antsvorį), kai taikant kombinuotą gydymą dviem geriamaisiais vaistais, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta (žr. skyriuje 4.4).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Iprastinė pradinė roziglitazono paros dozė – 4 mg. Jeigu gliukozės koncentraciją reikia dar mažinti, tai po aštuonių savaičių roziglitazono paros dozė galima padidinti iki 8 mg. Pacientams, gydomiems roziglitazono ir sulfanilurėjos deriniu, 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).

Rozigitazoną galima vartoti vieną ar du kartus per parą.

Rozigitazoną galima vartoti valgant ar kitu metu.

Senyvo amžiaus pacientams (žr. 4.4 skyrių „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“)
Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“)

Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutiniu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie roziglitazono vartojimą pacientams, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra nedaug, todėl jie roziglitazoną turėtų vartoti atsargiai.

Pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu

Pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu, roziglitazono vartoti negalima.

Vaikams ir paaugliams

Duomenų apie vaisto vartojimą jaunesniems kaip 10 metų vaikams nėra. Duomenų apie vien tik roziglitazono vartojimą 10–17 metų vaikams yra mažai (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Turimi duomenys nepatvirtina vaisto veiksmingumo gydant vaikus, todėl jo skirti vaikams nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

Roziglitazono vartoti negalima:

- jei padidėjęs jautrumas roziglitazonui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai;
- pacientams, sergantiems ar sirgusiems širdies nepakankamumu (I-IV klasės pagal NYHA);
- ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ar MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių);
- pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu;
- esant diabetinei ketoacidozei ar diabetinei prekomai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas gali sukelti nuo vaisto dozės priklausančią skysčių susilaikymą. Galimą skysčių susilaikymo įtaką svorio prieaugiui reikia vertinti individualiai, kadangi aprašyta labai retų atvejų, kuomet staigus ir didelis svorio prieaugis buvo skysčių susilaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ar sulfanilurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčio susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pacientą, kuris kartu su roziglitazonu vartoja insuliną ir metforminą, rekomenduojama atidžiau stebėti. Jei pablogėja širdies funkcija, toliau roziglitazono vartoti negalima.

Be to, širdies nepakankamumas dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems jis buvo anksčiau: edema ir širdies nepakankamumas pasireiškė dažniau senyvo amžiaus pacientams bei sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu. Vyresniems nei 75 metų žmonėms vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai, nes šioje amžiaus grupėje trūksta klinikinės patirties. Kadangi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu, todėl, juos vartojant kartu, gali padidėti edemos pavojus.

Derinys su insulinu

Klinikinių tyrimų metu, roziglitazoną vartojant kartu su insulinu, pastebėtas padidėjęs širdies nepakankamumo dažnis. Insulinas ir roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, todėl juos vartojant kartu gali padidėti edemos atsiradimo pavojus ir galėtų padidėti išeminės širdies ligos

rizika. Insuliną kartu su roziglitazonu jau gydomiems roziglitazonu pacientams galima skirti tik išskirtiniais atvejais ir kruopščiai prižiūrint.

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 koronariniu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškinys, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos stebėjimas

Vaistui pasirodžius rinkoje, gauta pranešimų apie retus kepenų ląstelių disfunkcijos atvejus (žr. skyriuje 4.8.). Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2.5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl prieš skiriant roziglitazono, ją reikia patikrinti visiems pacientams, o vėliau periodiškai tikrinti pagal klinikines indikacijas. Jei kepenų fermentų koncentracija padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba yra kitų kepenų ligos požymių, roziglitazono skirti negalima. Jei, gydant roziglitazonu, nustatoma daugiau kaip tris kartus didesnė negu viršutinė normos riba ALT koncentracija, ją reikia kiek įmanoma greičiau iširti dar kartą. Vėl nustatčius, kad jis daugiau kaip tris kartus didesnė negu viršutinė normos riba, gydymą reikia nutraukti. Kepenų fermentų koncentraciją reikia tikrinti visais atvejais, kai atsiranda sutrikusią kepenų funkciją rodančių simptomų [tai gali būti pykinimas dėl neaiškos priežasties, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) tamsus šlapimas]. Apie tolesnį roziglitazono vartojimą sprendžiama kliniškai įvertinus gautus laboratorinių tyrimų duomenis. Jei atsiranda gelta, toliau šio vaisto nevertoti.

Akies sutrikimai

Vaistą pateikus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią 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 oftalmologiskai iširti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu gauta duomenų, kurie rodo, kad roziglitazonas sukelia su doze susijusį svorio didėjimą, kuris yra didesnis, kai kartu yra vartojamas insulinas. Todėl reikėtų dažniau tikrinti paciento svorį, kuris gali didėti dėl skysčių susilaikymo, o tai gali sukelti širdies nepakankamumą.

Anemija

Pastebėtas ryšys tarp roziglitazono vartojimo ir su doze susijusio hemoglobino koncentracijos sumažėjimo. Jei, iki pradedant vartoti roziglitazoną, hemoglobino koncentracija buvo maža, tai gydant yra didesnis anemijos pavojus.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems roziglitazoną kartu su sulfanilurėjos preparatu ar kartu su insulinu, gali grėsti su vaisto doze susijusi hipoglikemija. Gali reikėti sustiprinti paciento priežiūrą ir sumažinti kartu vartojamų vaistų dozę.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistais

Vartojant roziglitazoną kartu su metforminu ir sulfanilkarbamido dariniais trijų geriamųjų vaistų derinyje, gali padidėti skysčių susilaikymo ir širdies nepakankamumo, o taip pat ir hipoglikemijos

rizika (žr. skyriuje 4.8). Rekomenduojama intensyviau nuolat stebėti pacientą ir gali reikti koreguoti sulfanilkarbamido darinių dozę. Sprendžiant apie gydymo trimis geriamaisiais vaistais pradžią, reikia apsvarstyti ir alternatyvų gydymo būdą insulinu.

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 rozigitazono buvo skiriama moterims iki menopauzės. Nors ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta hormonų pusiausvyros pokyčių (žr. skyriuje 5.3.), reikšmingų menstruacinių sutrikimų nenustatyta. Pacientėms, kurioms nevyko ovuliacija dėl atsparumo insulinui, ji gali atsinaujinti dėl jautrumo insulinui padidėjimo. Pacientes reikia perspėti apie pastojimo pavojų. Jei pacientė nori pastoti arba pastoja, kai vartoja šį vaistą, jo vartojimą reikia nutraukti (žr. skyriuje 4.6.).

Rozigitazoną atsargiai turėtų vartoti pacientai, sergantys sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas <30 ml/min).

Rozigitazonas turėtų būti vartojamas atsargiai, kai kartu skiriami CYP2C8 inhibitoriai (pvz., gemfibrozilis) arba induktoriai (pvz., rifampicinas). Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje. Rozigitazono dozė turi būti tikslinama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą arba keičiamas diabeto gydymas (žr. 4.5 skyrių).

AVANDIA tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų neturėtų būti skiriama pacientams esant retai pasitaikančiam paveldimam galaktozės tolerancijos sutrikimui, Lapp laktazės deficito bei gliukozės-galaktozės sutrikusio pasisavinimo (malabsorbcijos) atvejais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia rozigitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 – nedaug.

Rozigitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina rozigitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika, gali tekti mažinti rozigitazono dozę. Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Rozigitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja rozigitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką rozigitazono kiekiui organizme. Gali tekti didinti rozigitazono dozę. Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nereikėtų tikėtis.

Kliniškai reikšmingos rozigitazono farmakokinetinės sąveikos su geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto (metforminu, glibenklamidu, akarboze) nevyksta. Saikingas alkoholinių gėrimų vartojimas, gydantis rozigitazonu, įtakos gliukozės koncentracijos reguliacijai neturi.

Kliniškai reikšmingos rozigitazono sąveikos su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu nenustatyta.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Yra duomenų, kad rozigitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra pakankamai duomenų apie nėščiųjų vartojimą rozigitazono. Bandymai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Nėščioms moterims rozigitazono vartoti negalima.

Rozigitazono rasta eksperimentinių gyvūnų piene. Ar rozigitazono patenka į žindomo kūdikio organizmą, nežinoma, todėl žindyvėms šio vaisto vartoti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairavimui ir mechanizmų valdymui AVANDIA arba visai neturi poveikio, arba šis poveikis labai nežymus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų duomenys

Žemiau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai*, sugrupuotos pagal organizmo sistemas ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės dažnis atspindi didesnę rozigitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės. Nustatytos nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos, paremtos klinikinių tyrimų duomenimis gali neatspindėti nepageidaujamų reakcijų, atsirandančių įprastinės klinikinės praktikos metu dažnio. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni $> 1/10$, dažni $\geq 1/100$ ir $< 1/10$, nedažni $\geq 1/1000$ ir $< 1/100$.

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

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
anemija	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
leukopenija			Dažni	
trombocitopenija			Dažni	
granuliocitopenija				Dažni
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
hipercholesterolemija ¹	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
hipertrigliceridemija	Dažni		Dažni	
hiperlipemija	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
svorio padidėjimas	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
padidėjęs apetitas	Dažni		Nedažni	
hipoglikemija		Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nervų sistemos sutrikimai				
svaigulys*		Dažni	Dažni	
galvos skausmas*				Dažni
Širdies sutrikimai				
širdies nepakankamumas ²		Dažni	Dažni	Dažni
širdies išemija ³	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai				
vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai				
kaulų lūžiai ⁴	Dažni	Dažni	Dažni	
mialgija*				Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
edema	Dažni	Dažni	Labai dažni	Labai dažni

RSG – monoterapija roziglitazonu; RSG + MET – roziglitazonas su metforminu; RSG + SU – roziglitazonas su sulfonilurėja; RSG + MET + SU – roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja.

*Šių reiškinų dažnumo kategorija, laikant, kad placebo grupė klinikiniuose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“

¹ Hipercholesterolemija stebėta iki 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trim 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 sulfanilurėjos (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 aklo tyrimo metu, gydant trijų geriamųjų vaistų deriniu, širdies nepakankamumo dažnis buvo 1,4 %, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilurėja. Vartojant roziglitazoną ir

insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnis buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Be to, atlikus placebo kontroliuotą vienerių metų trukmės klinikinį tyrimą, pastebėta, kad pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I-II klasė) ir gydytiems roziglitazonu, širdies nepakankamumo sustiprėjimas ar galimas sustiprėjimas pasireiškė 6,4 % pacientų, palyginti su 3,5 % placebo gydytų pacientų.

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 pacientų 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 aukštesnę roziglitazono klinikinių tyrimų metu daugiau kaip tris kartus didesnę negu viršutinė normos riba ALT koncentracija roziglitazoną vartojusiems pacientams nustatyta tokiu pat dažniu kaip vartojusiems placebo (0,2 %) ir mažesniu negu kontrolinėse grupėse pacientų, vartojusių sulfanilkarbamido darinius ir metforminą (0,5 %). Bendras nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenų ir tulžies sistema, dažnis visose gydymo grupėse buvo <1,5 % ir panašus į dažnį, skiriant placebo.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant roziglitazonui patekus į rinką. Nustatytas dažnis: retas $\geq 1/10000$, $<1/1000$ ir labai retas $<1/10000$, įskaitant pavienius atvejus.

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

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

⁵ Buvo pranešta apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir hepatoceliulinę disfunkciją. Labai retais atvejais stebėta letalinė išeitis

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimą žmonėms yra nedaug. Klinikinių tyrimų metu savanoriams roziglitazono skirta iki 20 mg vienkartinėmis geriamosiomis dozėmis. Savanoriai jas gerai toleravo.

Perdozavus rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą (priklausomai nuo paciento klinikinės būklės). Didelė roziglitazono dalis prisijungia prie plazmos baltymų, hemodializės metu šis vaistas nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamasis gliukozės koncentraciją mažinantis vaistas, tiazolidinediono darinys, ATC kodas: A10 BG 02.

Roziglitazonas yra selektyvus branduolyje esančių *PPAR* γ (peroksisominių proliferatorių aktyvinamų gama receptorių) agonistas – tiazolidinediono grupės vaistų nuo cukrinio diabeto atstovas. Šis vaistas mažina atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse, todėl mažina gliukozės koncentraciją.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys

Roziglitazono antihiperглиkeminis poveikis nustatytas tyrimais su daugeliu antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių. Be to, su antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu roziglitazonas išsaugojo β ląstelių funkciją (tą rodo kasos salelių masės ir insulino kiekio jose padidėjimas) ir apsaugojo nuo kliniškai pastebimos hiperglikemijos. Roziglitazonas nestimuliavo insulino sekrecijos kasoje, nesukėlė hipoglikemijos pelėms ir žiurkėms. Tiriant gliukozės toleranciją nutukusių pelių organizme, nustatytas palyginti didelis pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato),

turinčio didelį afinitetą tirpiems žmogaus *PPAR* γ , aktyvumas. Šio radinio klinikinė reikšmė ištirta ne visiškai.

Klinikinių tyrimų duomenys

Roziglitazono gliukozės koncentraciją mažinantis poveikis pasireiškia laipsniškai: beveik maksimaliai gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius sumažėja po maždaug 8 gydymo savaičių. Glikemijos kontrolės pagerėjimą rodo gliukozės koncentracijos sumažėjimas plazmoje nevalgius ir po valgio.

Roziglitazono vartojimas susijęs su svorio prieaugiu. Mechanistinių tyrimų metu nustatyta, kad svorio prieaugis labiausiai susijęs su poodinio riebalų sluoksnio padidėjimu (visceralinių ir vidinių kepenų riebalų sumažėja).

Roziglitazonas sumažina atsparumą insulinui ir pagerina kasos β ląstelių funkciją (taip ir turėtų būti atsižvelgiant į veikimo mechanizmą). Pagerėjus glikemijos kontrolei, reikšmingai sumažėjo laisvų riebalų rūgščių koncentracija. Kai antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai gydomi dviejų geriamųjų vaistų deriniu ir roziglitazoną vartoja kartu su sulfanilkarbamido dariniais ar metforminu, poveikis glikemijos kontrolei sumuojasi, kadangi šie vaistai turi skirtingus, tačiau vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus.

Tyrimų, trukusių iki trijų metų, metu roziglitazonas, vartotas vieną ar du kartus per parą, sukėlė ilgalaikį glikemijos (gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir glikozilinto hemoglobino HbA_{1c} koncentracijos) reguliavimo pagerėjimą. Nutukusiems pacientams gliukozės koncentracija sumažėdavo labiau. Gydymo roziglitazonu galutinių rezultatų tyrimai nebaigti, todėl ilgalaikis palankus poveikis, susijęs su pagerėjusia glikemijos kontrole, neįrodytas.

Atliktas 24 savaičių trukmės, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas (buvo skiriama roziglitazono ne daugiau kaip 8 mg per parą arba metformino ne daugiau kaip 2000 mg per parą) su 197 vaikais (10–17 m.), sergančiais 2 tipo diabetu. Statistiškai reikšmingas HbA_{1c} pagerėjimas, lyginant su pradiniu, buvo pasiektas tik metformino vartojusių pacientų grupėje. Tai, kad roziglitazonas nėra prastesnis, lyginant su metforminu, nepastebėta. Gydant roziglitazonu, kokių nors naujų vaisto saugumo duomenų, lyginant su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu, vaikų grupėje nepastebėta. Ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo vaikams duomenų nėra.

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 priežasčių 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 būdai, įskaitant nuolatinį kūno svorio didėjimą, vartojant roziglitazoną. Papildomai stebėtas kaulų lūžių padidėjimas 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 sulfanilurėją. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių. 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
Sulfanilurėjos darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurėjos dariniu)	1995,5 (682,6) mg

* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurėjos 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 reiškinų 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 priežasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (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 vaistiniais preparatais, HbA1c buvo mažinamas ne blogiau nei gydant sulfanilurėjos 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 sulfanilurėjos darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų $p < 0,0001$). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurėjos 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 reiškinų sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priežasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbicija

Roziglitazono absoliutus biologinis prieinamumas, išgėrus 4 mg arba 8 mg dozę, yra maždaug 99 %. Išgėrus roziglitazono, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro maždaug po valandos. Roziglitazoną vartojant terapinėmis dozėmis, jo koncentracija plazmoje būna maždaug proporcinga dozei.

Roziglitazoną geriant valgio metu, bendra ekspozicija (AUC) nepakinta, tačiau didžiausia jo koncentracija būna šiek tiek (apytiksliai nuo 20 % iki 28 %) mažesnė ir susidaro truputį (maždaug 1,75 val.) vėliau negu tada, kai šis vaistas vartojamas nevalgius. Šie maži pokyčiai klinikinės reikšmės neturi, todėl roziglitazono vartojimą derinti su maitinimusi nereikia. Padidėjusi skrandžio pH įtakos roziglitazono rezorbicijai neturi.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikų savanorių organizme – maždaug 14 litrų. Didelė roziglitazono dalis (maždaug 99,8 %) prisijungia prie plazmos baltymų. Vaisto koncentracija ar paciento amžius įtakos šiam procentui neturi. Labai didelė pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) dalis (daugiau kaip 99,99 %) prisijungia prie plazmos baltymų.

Metabolizmas

Roziglitazono metabolizmas ekstensyvus, nepakitusio vaisto neišsiskiria. Pagrindiniai metabolizmo būdai – N-demetilimas ir hidroksilimas, vėliau vyksta konjugacija su sulfato ir gliukurono rūgštimis. Pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) įtaka bendram antidiabetiniam roziglitazono poveikiui žmogaus organizme nevisiškai ištirta. Nepaneigta galimybė, kad šis metabolitas gali turėti įtakos vaisto poveikiui. Vis tik vaisto saugumo problemų pagrindinei ar ypatingoms populiacijoms tai nekelia: sergant kepenų nepakankamumu, šio vaisto vartoti negalima; trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pakankamas skaičius senyvų bei lengvu ar vidutiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų.

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia roziglitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 – mažiau.

In vitro roziglitazonas reikšmingai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, todėl reikšmingos metabolinės sąveikos su šių P450 fermentų substratais tikimybė yra maža. Nustatyta, kad roziglitazonas *in vitro* vidutiniškai slopina CYP2C8 (SK_{50} 18 μ M) ir silpnai – CYP2C9 (SK_{50} 50 μ M) (žr. skyriuje 4.5). Tiriant sąveiką su varfarinu *in vivo* nustatyta, kad su CYP2C9 substratais *in vivo* roziglitazonas nesąveikauja.

Eliminacija

Suminis roziglitazono klirensas plazmoje – maždaug 3 l/val., jo terminalinis eliminacijos pusperiodis – maždaug 3–4 val. Duomenų, rodančių netikėtą roziglitazono kaupimąsi, kai šis vaistas vartojamas vieną ar du kartus per parą, nėra. Pagrindinis išsiskyrimo būdas – su šlapimu: į jį patenka maždaug 2/3 dozės, į išmatas – maždaug 25 %. Nepakitusio vaisto į šlapimą ar išmatas nepatenka. Terminalinis radioaktyvumo pusperiodis yra apie 130 val. (rodo labai lėtą metabolitų eliminaciją). Vartojant šį vaistą pakartotinai, galima tikėtis metabolitų, ypač pagrindinio (para-hidroksi-sulfato), kaupimosi plazmoje (tikėtina, kad pastarojo susikaups 8 kartus daugiau).

Ypatingos pacientų populiacijos

Lytis. Suminė populiacinė farmakokinetikos analizė ryškių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų vyrų ir moterų organizme neparodė.

Senyvas amžius. Suminė populiacinė farmakokinetikos analizė reikšmingos amžiaus įtakos roziglitazono farmakokinetikai neparodė.

Vaikai ir suaugę žmonės. 96 vaikų (10–18 metų), sveriančių 35–178 kg populiacijos farmakokinetikos analizė leido padaryti prielaidą, kad vaikų ir suaugusių žmonių vidutinis klirensas (CL/F) toks pats, kaip ir suaugusių žmonių. Vaikų individualus CL/F svyravo panašiai, kaip ir suaugusių žmonių. Atrodo, kad CL/F nepriklauso nuo amžiaus, bet vaikų CL/F – didėja, didėjant svoriui.

Kepenų nepakankamumas. Pacientams, sergantiems kepenų ciroze su vidutiniu (B stadijos pagal *Child-Pugh*) kepenų nepakankamumu, didžiausia neprisijungusio roziglitazono koncentracija ir plotas po jo koncentracijos kreive (AUC) buvo atitinkamai du ir tris kartus didesni negu sveikiems žmonėms. Šie rodikliai skirtingų asmenų organizme įvairavo plačiose ribose: plotas po neprisijungusio roziglitazono AUC skyrėsi iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Sergant inkstų nepakankamumu (net terminaline stadija, kai nuolat kartojama dializė), roziglitazono farmakokinetika reikšmingai nepakinta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas poveikis, kuris gali turėti klinikinės reikšmės, yra padidėjęs plazmos tūris su eritrocitų parametru sumažėjimu ir širdies svorio padidėjimu. Taip pat nustatytas padidėjęs kepenų svoris, padidėjusi ALT koncentracija plazmoje (tik šunims) ir padidėjęs riebalinio audinio kiekis. Nustatyta ir panašių kitų tiazolidinediono darinių poveikių.

Tiriant toksinį poveikį reprodukcijai, pastebėtas ryšys tarp rozigitazono vartojimo žiurkėms nėštumo viduryje ir pabaigoje bei vaisių žuvimo ir vystymosi sulėtėjimo. Be to, rozigitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse bei mažino šių hormonų koncentraciją plazmoje, todėl turėjo įtakos rujos ciklui bei vaisingumui (žr. skyriuje 4.4.).

Tiriant gyvūnų šeiminės adenominės polipozės modeliu, 200 kartų didesnė negu farmakologinį poveikį sukelianti rozigitazono dozė padidino gaubtinės žarnos navikų atsiradimo dažnį. Šio radinio reikšmė nežinoma. Vis dėlto rozigitazonas skatino diferenciaciją ir mutageninių pokyčių išnykimą žmogaus gaubtinės žarnos vėžio ląstelėse *in vitro*. Be to, *in vivo* ir *in vitro* atliktų genotoksiškumo tyrimų rinkinys rozigitazono genotoksinio poveikio neparodė. Su dviem graužikų rūšimis atliktų visą jų gyvenimą trukusių tyrimų metu gaubtinės žarnos navikus sukeliančio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdyje

A tipo natrio karboksimetilkrakmolos
hipromeliozė
mikrokristalinė celiuliozė
laktozės monohidratas
magnio stearatas.

Tabletės plėvelėje (Rožinis dažiklis *opadry* OY-L-24802):

hipromeliozė 6cP
titano dioksidas E171
makrogolis 3000
laktozės monohidratas
glicerolio triacetatas
raudonasis geležies oksidas E172.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Pakuotė ir jos turinys

56, 112, 168 arba 180 plėvele dengtų tablečių nepermatomuose polivinilchloridiniuose-aliumininiuose lapeliuose. 56 plėvele dengtos tabletės bendroje pakuotėje.

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2000 m. liepos 11 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2005 m. liepos 11 d.

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

AVANDIA 4 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra roziglitazono maleato kiekis, atitinkantis 4 mg roziglitazono.

Pagalbinė medžiaga:

Sudėtyje yra laktozės (maždaug 105 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Oranžinės plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos “GSK”, kitoje pusėje – “4”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rozigitazonas vartojamas antrojo tipo cukrinio diabeto gydymui:

monoterapijai

- pacientams (ypač turintiems antsvorį), jei cukrinis diabetas nepakankamai kontroliuojamas dieta ir fiziniu krūviu, o metforminas netinka dėl kontraindikacijų arba netoleravimo;

kombinuotam **gydymui dviem geriamaisiais vaistais**, kartu su:

- metforminu, pacientams (ypač turintiems antsvorį), kai, taikant monoterapiją didžiausiomis toleruojamomis metformino dozėmis, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta;
- sulfanilkarbamido dariniais, tik tiems pacientams, kurie netoleruoja metformino, arba kuriems jo vartoti negalima, kai, taikant monoterapiją sulfanilkarbamido dariniais, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta;

kombinuotam **gydymui trimis geriamaisiais vaistais**, kartu su:

- metforminu ir sulfanilurėjos dariniais, pacientams (ypač turintiems antsvorį), kai taikant kombinuotą gydymą dviem geriamaisiais vaistais, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta (žr. skyriuje 4.4).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Iprastinė pradinė roziglitazono paros dozė – 4 mg. Jeigu gliukozės koncentraciją reikia dar mažinti, tai po aštuonių savaičių roziglitazono paros dozė galima padidinti iki 8 mg. Pacientams, gydomiems roziglitazono ir sulfanilurėjos deriniu, 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).

Rozigitazoną galima vartoti vieną ar du kartus per parą.

Rozigitazoną galima vartoti valgant ar kitu metu.

Senyvo amžiaus pacientams (žr. 4.4 skyrių „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“)
Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“)

Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutiniu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie roziglitazono vartojimą pacientams, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra nedaug, todėl jie roziglitazoną turėtų vartoti atsargiai.

Pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu

Pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu, roziglitazono vartoti negalima.

Vaikams ir paaugliams

Duomenų apie vaisto vartojimą jaunesniems kaip 10 metų vaikams nėra. Duomenų apie vien tik roziglitazono vartojimą 10–17 metų vaikams yra mažai (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Turimi duomenys nepatvirtina vaisto veiksmingumo gydant vaikus, todėl jo skirti vaikams nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

Roziglitazono vartoti negalima:

- jei padidėjęs jautrumas roziglitazonui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai;
- pacientams, sergantiems ar sirgusiems širdies nepakankamumu (I-IV klasės pagal NYHA);
- ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ar MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių);
- pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu;
- esant diabetinei ketoacidozei ar diabetinei prekomai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas gali sukelti nuo vaisto dozės priklausantį skysčių susilaikymą. Galimą skysčių susilaikymo įtaką svorio prieaugiui reikia vertinti individualiai, kadangi aprašyta labai retų atvejų, kuomet staigus ir didelis svorio prieaugis buvo skysčių susilaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ar sulfanilurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčio susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pacientą, kuris kartu su roziglitazonu vartoja insuliną ir metforminą, rekomenduojama atidžiau stebėti. Jei pablogėja širdies funkcija, toliau roziglitazono vartoti negalima.

Be to, širdies nepakankamumas dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems jis buvo anksčiau: edema ir širdies nepakankamumas pasireiškė dažniau senyvo amžiaus pacientams bei sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu. Vyresniems nei 75 metų žmonėms vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai, nes šioje amžiaus grupėje trūksta klinikinės patirties. Kadangi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu, todėl, juos vartojant kartu, gali padidėti edemos pavojus.

Derinys su insulinu

Klinikinių tyrimų metu, roziglitazoną vartojant kartu su insulinu, pastebėtas padidėjęs širdies nepakankamumo dažnis. Insulinas ir roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, todėl juos vartojant kartu gali padidėti edemos atsiradimo pavojus ir galėtų padidėti išeminės širdies ligos

rizika. Insuliną kartu su roziglitazonu jau gydomiems roziglitazonu pacientams galima skirti tik išskirtiniais atvejais ir kruopščiai prižiūrint.

Miokardo išemija

42 trumpalaikių klinikinių tyrimų jungtinių duomenų retrospektyvi analizė parodė, kad gydymas roziglitazonu gali būti susijęs su miokardo išemijos reiškinų 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 koronarinio sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškinys, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos stebėjimas

Vaistui pasirodžius rinkoje, gauta pranešimų apie retus kepenų ląstelių disfunkcijos atvejus (žr. skyriuje 4.8.). Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl prieš skiriant roziglitazono, ją reikia patikrinti visiems pacientams, o vėliau periodiškai tikrinti pagal klinikines indikacijas. Jei kepenų fermentų koncentracija padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba yra kitų kepenų ligos požymių, roziglitazono skirti negalima. Jei, gydant roziglitazonu, nustatoma daugiau kaip tris kartus didesnė negu viršutinė normos riba ALT koncentracija, ją reikia kiek įmanoma greičiau iširti dar kartą. Vėl nustatčius, kad jis daugiau kaip tris kartus didesnė negu viršutinė normos riba, gydymą reikia nutraukti. Kepenų fermentų koncentraciją reikia tikrinti visais atvejais, kai atsiranda sutrikusią kepenų funkciją rodančių simptomų [tai gali būti pykinimas dėl neaiškos priežasties, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) tamsus šlapimas]. Apie tolesnį roziglitazono vartojimą sprendžiama kliniškai įvertinus gautus laboratorinių tyrimų duomenis. Jei atsiranda gelta, toliau šio vaisto nevertoti.

Akies sutrikimai

Vaistą pateikus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią 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 iširti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu gauta duomenų, kurie rodo, kad roziglitazonas sukelia su doze susijusį svorio didėjimą, kuris yra didesnis, kai kartu yra vartojamas insulinas. Todėl reikėtų dažniau tikrinti paciento svorį, kuris gali didėti dėl skysčių susilaikymo, o tai gali sukelti širdies nepakankamumą.

Anemija

Pastebėtas ryšys tarp roziglitazono vartojimo ir su doze susijusio hemoglobino koncentracijos sumažėjimo. Jei, iki pradedant vartoti roziglitazoną, hemoglobino koncentracija buvo maža, tai gydant yra didesnis anemijos pavojus.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems roziglitazoną kartu su sulfanilurėjos preparatu ar kartu su insulinu, gali gręsti su vaisto doze susijusi hipoglikemija. Gali reikėti sustiprinti paciento priežiūrą ir sumažinti kartu vartojamų vaistų dozę.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistais

Vartojant roziglitazoną kartu su metforminu ir sulfanilkarbamido dariniais trijų geriamųjų vaistų derinyje, gali padidėti skysčių susilaikymo ir širdies nepakankamumo, o taip pat ir hipoglikemijos

rizika (žr. skyriuje 4.8). Rekomenduojama intensyviau nuolat stebėti pacientą ir gali reikti koreguoti sulfanilkarbamido darinių dozę. Sprendžiant apie gydymo trimis geriamaisiais vaistais pradžią, reikia apsvarstyti ir alternatyvų gydymo būdą insulinu.

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 rozigitazono buvo skiriama moterims iki menopauzės. Nors ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta hormonų pusiausvyros pokyčių (žr. skyriuje 5.3.), reikšmingų menstruacinių sutrikimų nenustatyta. Pacientėms, kurioms nevyko ovuliacija dėl atsparumo insulinui, ji gali atsinaujinti dėl jautrumo insulinui padidėjimo. Pacientes reikia perspėti apie pastojimo pavojų. Jei pacientė nori pastoti arba pastoja, kai vartoja šį vaistą, jo vartojimą reikia nutraukti (žr. skyriuje 4.6.).

Rozigitazoną atsargiai turėtų vartoti pacientai, sergantys sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas <30 ml/min).

Rozigitazonas turėtų būti vartojamas atsargiai, kai kartu skiriami CYP2C8 inhibitoriai (pvz., gemfibrozilis) arba induktoriai (pvz., rifampicinas). Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje. Rozigitazono dozė turi būti patikslinama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą arba keičiamas diabeto gydymas (žr. 4.5 skyrių).

AVANDIA tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų neturėtų būti skiriama pacientams esant retai pasitaikančiam paveldimam galaktozės tolerancijos sutrikimui, Lapp laktazės deficito bei gliukozės-galaktozės sutrikusio pasisavinimo (malabsorbcijos) atvejais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia rozigitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 – nedaug.

Rozigitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina rozigitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika, gali tekti mažinti rozigitazono dozę. Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Rozigitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja rozigitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką rozigitazono kiekiui organizme. Gali tekti didinti rozigitazono dozę. Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nereikėtų tikėtis.

Kliniškai reikšmingos rozigitazono farmakokinetinės sąveikos su geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto (metforminu, glibenklamidu, akarboze) nevyksta. Saikingas alkoholinių gėrimų vartojimas, gydantis rozigitazonu, įtakos gliukozės koncentracijos reguliacijai neturi.

Kliniškai reikšmingos rozigitazono sąveikos su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu nenustatyta.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Yra duomenų, kad rozigitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra pakankamai duomenų apie nėščiųjų vartojimą rozigitazono. Bandymai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Nėščioms moterims rozigitazono vartoti negalima.

Rozigitazono rasta eksperimentinių gyvūnų piene. Ar rozigitazono patenka į žindomo kūdikio organizmą, nežinoma, todėl žindyvėms šio vaisto vartoti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairavimui ir mechanizmų valdymui AVANDIA arba visai neturi poveikio, arba šis poveikis labai nežymus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų duomenys

Žemiau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai*, sugrupuotos pagal organizmo sistemas ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės dažnis atspindi didesnę rozigitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės. Nustatytos nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos, paremtos klinikinių tyrimų duomenimis gali neatspindėti nepageidaujamų reakcijų, atsirandančių įprastinės klinikinės praktikos metu dažnio. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni $> 1/10$, dažni $\geq 1/100$ ir $< 1/10$, nedažni $\geq 1/1000$ ir $< 1/100$.

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

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
anemija	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
leukopenija			Dažni	
trombocitopenija			Dažni	
granulocitopenija				Dažni
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
hipercholesterolemija ¹	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
hipertrigliceridemija	Dažni		Dažni	
hiperlipemija	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
svorio padidėjimas	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
padidėjęs apetitas	Dažni		Nedažni	
hipoglikemija		Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nervų sistemos sutrikimai				
svaigulys*		Dažni	Dažni	
galvos skausmas*				Dažni
Širdies sutrikimai				
širdies nepakankamumas ²		Dažni	Dažni	Dažni
širdies išemija ³	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai				
vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai				
kaulų lūžiai ⁴	Dažni	Dažni	Dažni	
mialgija*				Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
edema	Dažni	Dažni	Labai dažni	Labai dažni

RSG – monoterapija roziglitazonu; RSG + MET – roziglitazonas su metforminu; RSG + SU – roziglitazonas su sulfonilurėja; RSG + MET + SU – roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja.

*Šių reiškinių dažnumo kategorija, laikant, kad placebo grupė klinikiniuose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

¹ Hipercholesterolemija stebėta iki 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trim 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 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 aklo tyrimo metu, gydant trijų geriamųjų vaistų deriniu, širdies nepakankamumo dažnis buvo 1,4 %, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilurėja. Vartojant

rozigitazoną ir insuliną (rozigitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnis buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Be to, atlikus placebo kontroliuotą vienerių metų trukmės klinikinį tyrimą, pastebėta, kad pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I-II klasė) ir gydytiems rozigitazonu, širdies nepakankamumo sustiprėjimas ar galimas sustiprėjimas pasireiškė 6,4 % pacientų, palyginti su 3,5 % placebo gydytų pacientų.

³ Atlikus bendrąją retrospektyvią 42 trumpalaikių klinikinių tyrimų duomenų analizę, bendras su širdies išemija susijusių reiškinių dažnumas buvo didesnis gydant deriniais su rozigitazonu – 2,00 %, palyginti su placebo ir kombinuoto aktyvaus gydymo grupe - 1,53 %, kai pacientai rozigitazono negavo [santykinė rizika (SR) 1,30 (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,004–1,69)]. Ši rizika padidėdavo, kai rozigitazonas 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 rozigitazono, 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 rozigitazono 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 rozigitazono, 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 rozigitazonas 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 rozigitazoną. Monoterapijos tyrimo duomenimis, lūžių dažnis rozigitazoną 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 pacientų metų), vartojant glibenklamidą. Kito ilgalaikio tyrimo duomenimis, padažnėjo kaulų lūžiai tiriamiesiems jungtinėje rozigitazono 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 aukštesnę rozigitazono klinikinių tyrimų metu daugiau kaip tris kartus didesnę negu viršutinės normos riba ALT koncentraciją rozigitazoną vartojusiems pacientams nustatyta tokiu pat dažniu kaip vartojusiems placebo (0,2 %) ir mažesniu negu kontrolinėse grupėse pacientų, vartojusių sulfanilkarbamido darinius ir metforminą (0,5 %). Bendras nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenų ir tulžies sistema, dažnis visose gydymo grupėse buvo. <1,5 % ir panašus į dažnį, skiriant placebo.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant rozigitazonui patekus į rinką. Nustatytas dažnis: retas $\geq 1/10000$, $<1/1000$ ir labai retas $<1/10000$, įskaitant pavienius atvejus.

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

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

⁵ Buvo pranešta apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir hepatoceliulinę disfunkciją. Labai retais atvejais stebėta letalinė išeitis

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimą žmonėms yra nedaug. Klinikinių tyrimų metu savanoriams roziglitazono skirta iki 20 mg vienkartinėmis geriamosiomis dozėmis. Savanoriai jas gerai toleravo.

Perdozavus rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą (priklausomai nuo paciento klinikinės būklės). Didelė roziglitazono dalis prisijungia prie plazmos baltymų, hemodializės metu šis vaistas nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamasis gliukozės koncentraciją mažinantis vaistas, tiazolidinediono darinys, ATC kodas: A10 BG 02.

Roziglitazonas yra selektyvus branduolyje esančių *PPAR* γ (peroksisominių proliferatorių aktyvinamų gama receptorių) agonistas – tiazolidinediono grupės vaistų nuo cukrinio diabeto atstovas. Šis vaistas mažina atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse, todėl mažina gliukozės koncentraciją.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys

Roziglitazono antihiperглиkeminis poveikis nustatytas tyrimais su daugeliu antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių. Be to, su antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu roziglitazonas išsaugojo β ląstelių funkciją (tą rodo kasos salelių masės ir insulino kiekio jose padidėjimas) ir apsaugojo nuo kliniškai pastebimos hiperglikemijos. Roziglitazonas nestimuliavo insulino sekrecijos kasoje, nesukėlė hipoglikemijos pelėms ir žiurkėms. Tiriant gliukozės toleranciją

nutukusių pelių organizme, nustatytas palyginti didelis pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato), turinčio didelį afinitetą tirpiems žmogaus *PPAR* γ , aktyvumas. Šio radinio klinikinė reikšmė ištirta ne visiškai.

Klinikinių tyrimų duomenys

Roziglitazono gliukozės koncentraciją mažinantis poveikis pasireiškia laipsniškai: beveik maksimaliai gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius sumažėja po maždaug 8 gydymo savaitių. Glikemijos kontrolės pagerėjimą rodo gliukozės koncentracijos sumažėjimas plazmoje nevalgius ir po valgio.

Roziglitazono vartojimas susijęs su svorio prieaugiu. Mechanistinių tyrimų metu nustatyta, kad svorio prieaugis labiausiai susijęs su poodinio riebalų sluoksnio padidėjimu (visceralinių ir vidinių kepenų riebalų sumažėja).

Roziglitazonas sumažina atsparumą insulinui ir pagerina kasos β ląstelių funkciją (taip ir turėtų būti atsižvelgiant į veikimo mechanizmą). Pagerėjus glikemijos kontrolei, reikšmingai sumažėjo laisvų riebalų rūgščių koncentracija. Kai antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai gydomi dviejų geriamųjų vaistų deriniu ir vartoja roziglitazoną kartu su sulfanilkarbamido dariniais ar metforminu, poveikis glikemijos kontrolei sumuojasi, kadangi šie vaistai turi skirtingus, tačiau vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus.

Tyrimų trukusių iki trijų metų, metu roziglitazonas, vartotas vieną ar du kartus per parą, sukėlė ilgalaikį glikemijos (gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir glikozilinto hemoglobino HbA_{1c} koncentracijos) reguliavimo pagerėjimą. Nutukusiems pacientams gliukozės koncentracija sumažėdavo labiau. Gydymo roziglitazonu galutinių rezultatų tyrimai nebaigti, todėl ilgalaikis palankus poveikis, susijęs su pagerėjusia glikemijos kontrole, neįrodytas.

Atliktas 24 savaičių trukmės, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas (buvo skiriama roziglitazono ne daugiau kaip 8 mg per parą arba metformino ne daugiau kaip 2000 mg per parą) su 197 vaikais (10–17 m.), sergančiais 2 tipo diabetu. Statistiškai reikšmingas HbA_{1c} pagerėjimas, lyginant su pradiniu, buvo pasiektas tik metformino vartojusių pacientų grupėje. Tai, kad roziglitazonas nėra prastesnis, lyginant su metforminu, nepastebėta. Gydant roziglitazonu, kokių nors naujų vaisto saugumo duomenų, lyginant su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu, vaikų grupėje nepastebėta. Ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo vaikams duomenų nėra.

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 priežasčių 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 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 sulfanilurijos

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 priežasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių. 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 reiškinų 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 priežasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (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 vaistiniais 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 skirtumų $p = 0,0083$). 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 reiškinų sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priežasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbicija

Roziglitazono absoliutus biologinis prieinamumas, išgėrus 4 mg arba 8 mg dozę, yra maždaug 99 %. Išgėrus roziglitazono, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro maždaug po valandos. Roziglitazoną vartojant terapinėmis dozėmis, jo koncentracija plazmoje būna maždaug proporcinga dozei.

Roziglitazoną geriant valgio metu, bendra ekspozicija (AUC) nepakinta, tačiau didžiausia jo koncentracija būna šiek tiek (apytiksliai nuo 20 % iki 28 %) mažesnė ir susidaro truputį (maždaug 1,75 val.) vėliau negu tada, kai šis vaistas vartojamas nevalgius. Šie maži pokyčiai klinikinės reikšmės

neturi, todėl roziglitazono vartojimą derinti su maitinimusi nereikia. Padidėjusi skrandžio pH įtakos roziglitazono rezorbcijai neturi.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikų savanorių organizme – maždaug 14 litrų. Didelė roziglitazono dalis (maždaug 99,8 %) prisijungia prie plazmos baltymų. Vaisto koncentracija ar paciento amžius įtakos šiam procentui neturi. Labai didelė pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) dalis (daugiau kaip 99,99 %) prisijungia prie plazmos baltymų.

Metabolizmas

Roziglitazono metabolizmas ekstensyvus, nepakitusio vaisto neišsiskiria. Pagrindiniai metabolizmo būdai – N-demetilimas ir hidroksilinimas, vėliau vyksta konjugacija su sulfato ir gliukurono rūgštimis. Pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) įtaka bendram antidiabetiniam roziglitazono poveikiui žmogaus organizme neviseškai ištirta. Nepaneigta galimybė, kad šis metabolitas gali turėti įtakos vaisto poveikiui. Vis tik vaisto saugumo problemų pagrindinei ar ypatingoms populiacijoms tai nekelia: sergant kepenų nepakankamumu, šio vaisto vartoti negalima; trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pakankamas skaičius senyvų bei lengvu ar vidutiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų.

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia roziglitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 – mažiau.

In vitro roziglitazonas reikšmingai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, todėl reikšmingos metabolinės sąveikos su šių P450 fermentų substratais tikimybė yra maža. Nustatyta, kad roziglitazonas *in vitro* vidutiniškai slopina CYP2C8 (SK_{50} 18 μ M) ir silpnai – CYP2C9 (SK_{50} 50 μ M) (žr. skyriuje 4.5). Tiriant sąveiką su varfarinu *in vivo* nustatyta, kad su CYP2C9 substratais *in vivo* roziglitazonas nesąveikauja.

Eliminacija

Suminis roziglitazono klirensas plazmoje – maždaug 3 l/val., jo terminalinis eliminacijos pusperiodis – maždaug 3-4 val. Duomenų, rodančių netikėtą roziglitazono kaupimąsi, kai šis vaistas vartojamas vieną ar du kartus per parą, nėra. Pagrindinis išsiskyrimo būdas – su šlapimu: į jį patenka maždaug 2/3 dozės, į išmatas – maždaug 25 %. Nepakitusio vaisto į šlapimą ar išmatas nepatenka. Terminalinis radioaktyvumo pusperiodis yra apie 130 val. (rodo labai lėtą metabolitų eliminaciją). Vartojant šį vaistą pakartotinai, galima tikėtis metabolitų, ypač pagrindinio (para-hidroksi-sulfato), kaupimosi plazmoje (tikėtina, kad pastarojo susikaups 8 kartus daugiau).

Ypatingos pacientų populiacijos

Lytis. Suminė populiacinė farmakokinetikos analizė ryškių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų vyrų ir moterų organizme neparodė.

Senyvas amžius. Suminė populiacinė farmakokinetikos analizė reikšmingos amžiaus įtakos roziglitazono farmakokinetikai neparodė.

Vaikai ir suaugę žmonės. 96 vaikų (10–18 metų), sveriančių 35–178 kg populiacijos farmakokinetikos analizė leido padaryti prielaidą, kad vaikų ir suaugusių žmonių vidutinis klirensas (CL/F) toks pats, kaip ir suaugusių žmonių. Vaikų individualus CL/F svyravo panašiai, kaip ir suaugusių žmonių. Atrodo, kad CL/F nepriklauso nuo amžiaus, bet vaikų CL/F – didėja, didėjant svoriui.

Kepenų nepakankamumas. Pacientams, sergantiems kepenų ciroze su vidutiniu (B stadijos pagal *Child-Pugh*) kepenų nepakankamumu, didžiausia neprisijungusio roziglitazono koncentracija ir plotas po jo koncentracijos kreive (AUC) buvo atitinkamai du ir tris kartus didesni negu sveikiems žmonėms. Šie rodikliai skirtingų asmenų organizme įvairavo plačiose ribose: plotas po neprisijungusio roziglitazono AUC skyrėsi iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Sergant inkstų nepakankamumu (net terminaline stadija, kai nuolat kartojama dializė), rozigitazono farmakokinetika reikšmingai nepakinta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas poveikis, kuris gali turėti klinikinės reikšmės, yra padidėjęs plazmos tūris su eritrocitų parametru sumažėjimu ir širdies svorio padidėjimu. Taip pat nustatytas padidėjęs kepenų svoris, padidėjusi ALT koncentracija plazmoje (tik šunims) ir padidėjęs riebalinio audinio kiekis. Nustatyta ir panašių kitų tiazolidinediono darinių poveikių.

Tiriant toksinį poveikį reprodukcijai, pastebėtas ryšys tarp rozigitazono vartojimo žiurkėms nėštumo viduryje ir pabaigoje bei vaisių žuvimo ir vystymosi sulėtėjimo. Be to, rozigitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse bei mažino šių hormonų koncentraciją plazmoje, todėl turėjo įtakos rujos ciklui bei vaisingumui (žr. skyriuje 4.4.).

Tiriant gyvūnų šeiminės adenominės polipozės modeliu, 200 kartų didesnė negu farmakologinį poveikį sukelianti rozigitazono dozė padidino gaubtinės žarnos navikų atsiradimo dažnį. Šio radinio reikšmė nežinoma. Vis dėlto rozigitazonas skatino diferenciaciją ir mutageninių pokyčių išnykimą žmogaus gaubtinės žarnos vėžio ląstelėse *in vitro*. Be to, *in vivo* ir *in vitro* atliktų genotoksiškumo tyrimų rinkinys rozigitazono genotoksinio poveikio neparodė. Su dviem graužikų rūšimis atliktų visą jų gyvenimą trukusių tyrimų metu gaubtinės žarnos navikus sukeliančio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdyje

A tipo natrio karboksimetilkrakmolos
hipromeliozė
mikrokristalinė celiuliozė
laktozės monohidratas
magnio stearatas.

Tabletės plėvelėje (Oranžinis dažiklis *opadry* OY-L-23028):

hipromeliozė 6cP
titano dioksidas E171
makrogolis 3000
išgrynintas talkas
laktozės monohidratas
glicerolio triacetatas
raudonasis geležies oksidas E172
geltonasis geležies oksidas E172.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Pakuotė ir jos turinys

7, 28, 56, 84, 90 arba 112 plėvele dengtų tablečių nepermatomuose polivinilchloridiniuose – aliumininuose lapeliuose arba 56 plėvele dengtos tabletės bendroje pakuotėje.

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2000 m. liepos 11 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2005 m. liepos 11 d.

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

AVANDIA 8 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra roziglitazono maleato kiekis, atitinkantis 8 mg roziglitazono.

Pagalbinės medžiagos:

Sudėtyje yra laktozės (maždaug 209 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Raudonai rudos plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos “GSK”, kitoje pusėje – “8”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Roziglitazonas vartojamas antrojo tipo cukrinio diabeto gydymui:

monoterapijai

- pacientams (ypač turintiems antsvorį), jei cukrinis diabetas nepakankamai kontroliuojamas dieta ir fiziniu krūviu, o metforminas netinka dėl kontraindikacijų arba netoleravimo;

kombinuotam **gydymui dviem geriamaisiais vaistais**, kartu su:

- metforminu, pacientams (ypač turintiems antsvorį), kai, taikant monoterapiją didžiausiomis toleruojamomis metformino dozėmis, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta;
- sulfanilkarbamido dariniais tik tiems pacientams, kurie netoleruoja metformino, arba kuriems jo vartoti negalima, kai, taikant monoterapiją sulfanilkarbamido dariniais, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta;

kombinuotam **gydymui trimis geriamaisiais vaistais**, kartu su:

- metforminu ir sulfanilurėjos dariniais, pacientams (ypač turintiems antsvorį), kai taikant kombinuotą gydymą dviem geriamaisiais vaistais, gliukozės koncentracijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta (žr. skyriuje 4.4).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Įprastinė pradinė roziglitazono paros dozė – 4 mg. Jeigu gliukozės koncentraciją reikia dar mažinti, tai po aštuonių savaičių roziglitazono paros dozė galima padidinti iki 8 mg. Pacientams, gydomiems roziglitazono ir sulfonilurėjos deriniu, 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).

Roziglitazoną galima vartoti vieną ar du kartus per parą.

Roziglitazoną galima vartoti valgant ar kitu metu.

Senyvo amžiaus pacientams (žr. 4.4 skyrių „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“)
Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“)

Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutiniu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie roziglitazono vartojimą pacientams, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra nedaug, todėl jie roziglitazoną turėtų vartoti atsargiai.

Pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu

Pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu, roziglitazono vartoti negalima.

Vaikams ir paaugliams

Duomenų apie vaisto vartojimą jaunesniems kaip 10 metų vaikams nėra. Duomenų apie vien tik roziglitazono vartojimą 10–17 metų vaikams yra mažai (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Turimi duomenys nepatvirtina vaisto veiksmingumo gydant vaikus, todėl jo skirti vaikams nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

Roziglitazono vartoti negalima:

- jei padidėjęs jautrumas roziglitazonui ar kuriai nors pagalbinei medžiagai;
- pacientams, sergantiems ar sirgusiems širdies nepakankamumu (I-IV klasės pagal NYHA);
- ūminis koronarinis sindromas (nestabili angina, MI be ST pakilimo ar MI su ST pakilimu) (žr. 4.4 skyrių);
- pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu;
- esant diabetinei ketoacidozei ar diabetinei prekomai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Tiazolidinedionai gali sukelti skysčių susilaikymą, dėl to gali paūmėti ar greičiau atsirasti stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų. Roziglitazonas gali sukelti nuo vaisto dozės priklausantį skysčių susilaikymą. Galimą skysčių susilaikymo įtaką svorio prieaugiui reikia vertinti individualiai, kadangi aprašyta labai retų atvejų, kuomet staigus ir didelis svorio prieaugis buvo skysčių susilaikymo požymis. Visus pacientus, ypač tuo pačiu metu besigydančius insulinu ar sulfanilurėja, tuos, kuriems yra padidėjusi širdies nepakankamumo rizika, taip pat tuos, kurių širdies rezervas sumažėjęs, reikia stebėti, ar dėl skysčio susilaikymo neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant kūno svorio augimą ir širdies nepakankamumą. Pacientą, kuris kartu su roziglitazonu vartoja insuliną ir metforminą, rekomenduojama atidžiau stebėti. Jei pablogėja širdies funkcija, toliau roziglitazono vartoti negalima.

Be to, širdies nepakankamumas dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems jis buvo anksčiau: edema ir širdies nepakankamumas pasireiškė dažniau senyvo amžiaus pacientams bei sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu. Vyresniems nei 75 metų žmonėms vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai, nes šioje amžiaus grupėje trūksta klinikinės patirties. Kadangi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu, todėl, juos vartojant kartu, gali padidėti edemos pavojus.

Derinys su insulinu

Klinikinių tyrimų metu, roziglitazoną vartojant kartu su insulinu, pastebėtas padidėjęs širdies nepakankamumo dažnis. Insulinas ir roziglitazonas yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, todėl juos vartojant kartu gali padidėti edemos atsiradimo pavojus ir galėtų padidėti išeminės širdies ligos

rizika. Insuliną kartu su roziglitazonu jau gydomiems roziglitazonu pacientams galima skirti tik išskirtiniais atvejais ir kruopščiai prižiūrint.

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 koronariniu sindromu, nebuvo tirti. Atsižvelgiant į tai, kad šiems pacientams gali išsivystyti širdies nepakankamumas, jų negalima pradėti gydyti roziglitazonu, jei yra ūmus koronarinis reiškinys, o ūmios fazės metu gydymą roziglitazonu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos stebėjimas

Vaistui pasirodžius rinkoje, gauta pranešimų apie retus kepenų ląstelių disfunkcijos atvejus (žr. skyriuje 4.8.). Turima nedaug patirties apie roziglitazono skyrimą pacientams, kurių kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą). Todėl prieš skiriant roziglitazono, ją reikia patikrinti visiems pacientams, o vėliau periodiškai tikrinti pagal klinikines indikacijas. Jei kepenų fermentų koncentracija padidėjusi (ALT daugiau kaip 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba yra kitų kepenų ligos požymių, roziglitazono skirti negalima. Jei, gydant roziglitazonu, nustatoma daugiau kaip tris kartus didesnė negu viršutinė normos riba ALT koncentracija, ją reikia kiek įmanoma greičiau iširti dar kartą. Vėl nustatčius, kad jis daugiau kaip tris kartus didesnė negu viršutinė normos riba, gydymą reikia nutraukti. Kepenų fermentų koncentraciją reikia tikrinti visais atvejais, kai atsiranda sutrikusią kepenų funkciją rodančių simptomų [tai gali būti pykinimas dėl neaiškos priežasties, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) tamsus šlapimas]. Apie tolesnį roziglitazono vartojimą sprendžiama kliniškai įvertinus gautus laboratorinių tyrimų duomenis. Jei atsiranda gelta, toliau šio vaisto nevertoti.

Akies sutrikimai

Vaistą pateikus į rinką gauta pranešimų apie prasidėjusią ar pablogėjusią tinklainės dėmės edemą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą, vartojant tiazolidiniedionus, 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 oftalmologiskai iširti.

Svorio prieaugis

Klinikinių tyrimų metu gauta duomenų, kurie rodo, kad roziglitazonas sukelia su doze susijusį svorio didėjimą, kuris yra didesnis, kai kartu yra vartojamas insulinas. Todėl reikėtų dažniau tikrinti paciento svorį, kuris gali didėti dėl skysčių susilaikymo, o tai gali sukelti širdies nepakankamumą.

Anemija

Pastebėtas ryšys tarp roziglitazono vartojimo ir su doze susijusio hemoglobino koncentracijos sumažėjimo. Jei, iki pradedant vartoti roziglitazoną, hemoglobino koncentracija buvo maža, tai gydant yra didesnis anemijos pavojus.

Hipoglikemija

Pacientams, vartojantiems roziglitazoną kartu su sulfanilurėjos preparatu ar kartu su insulinu, gali gręsti su vaisto doze susijusi hipoglikemija. Gali reikėti sustiprinti paciento priežiūrą ir sumažinti kartu vartojamų vaistų dozę.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistais

Vartojant roziglitazoną kartu su metforminu ir sulfanilkarbamido dariniais trijų geriamųjų vaistų derinyje, gali padidėti skysčių susilaikymo ir širdies nepakankamumo, o taip pat ir hipoglikemijos

rizika (žr. skyriuje 4.8). Rekomenduojama intensyviau nuolat stebėti pacientą ir gali reikėti koreguoti sulfanilkarbamido darinių dozę. Sprendžiant apie gydymo trimis geriamaisiais vaistais pradžią, reikia apsvarstyti ir alternatyvų gydymo būdą insulinu.

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 rozigitazono buvo skiriama moterims iki menopauzės. Nors ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta hormonų pusiausvyros pokyčių (žr. skyriuje 5.3.), reikšmingų menstruacinių sutrikimų nenustatyta. Pacientėms, kurioms nevyko ovuliacija dėl atsparumo insulinui, ji gali atsinaujinti dėl jautrumo insulinui padidėjimo. Pacientes reikia perspėti apie pastojimo pavojų. Jei pacientė nori pastoti arba pastoja, kai vartoja šį vaistą, jo vartojimą reikia nutraukti (žr. skyriuje 4.6.).

Rozigitazoną atsargiai turėtų vartoti pacientai, sergantys sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas <30 ml/min).

Rozigitazonas turėtų būti vartojamas atsargiai, kai kartu skiriami CYP2C8 inhibitoriai (pvz., gemfibrozilis) arba induktoriai (pvz., rifampicinas). Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje. Rozigitazono dozė turi būti tikslinama, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozavimą arba keičiamas diabeto gydymas (žr. 4.5 skyrių).

AVANDIA tablečių sudėtyje yra laktozės, todėl jų neturėtų būti skiriama pacientams esant retai pasitaikančiam paveldimam galaktozės tolerancijos sutrikimui, Lapp laktazės deficito bei gliukozės-galaktozės sutrikusio pasisavinimo (malabsorbcijos) atvejais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia rozigitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 – nedaug.

Rozigitazono skyrimas kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 inhibitoriumi) padvigubina rozigitazono koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi gali padidėti su vaisto doze susijusi nepageidaujama reakcijų rizika, gali tekti mažinti rozigitazono dozę. Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Rozigitazono paskyrus kartu su rifampicinu (CYP2C8 inhibitoriumi), 66 % sumažėja rozigitazono koncentracija kraujo plazmoje. Negalima atmesti galimybės, kad ir kiti induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė) taip pat gali daryti įtaką rozigitazono kiekiui organizme.

Gali tekti didinti rozigitazono dozę. Būtina kruopščiai nuolat tikrinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4. 4 skyrių).

Kliniškai reikšmingos sąveikos su CYP2C9 substratais ar inhibitoriais nereikėtų tikėtis.

Kliniškai reikšmingos rozigitazono farmakokinetinės sąveikos su geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto (metforminu, glibenklamidu, akarboze) nevyksta. Saikingas alkoholinių gėrimų vartojimas, gydantis rozigitazonu, įtakos gliukozės koncentracijos reguliacijai neturi.

Kliniškai reikšmingos rozigitazono sąveikos su digoksinu, CYP2C9 substratu varfarinu, CYP3A4 substratais nifedipinu, etinilestradioliu ar noretindronu nenustatyta.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Yra duomenų, kad rozigitazonas pereina per žmogaus placentą ir yra aptinkamas vaisiaus audiniuose. Nėra pakankamai duomenų apie nėščiųjų vartojimą rozigitazono. Bandymai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Nėščioms moterims rozigitazono vartoti negalima.

Rozigitazono rasta eksperimentinių gyvūnų piene. Ar rozigitazono patenka į žindomo kūdikio organizmą, nežinoma, todėl žindyvėms šio vaisto vartoti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairavimui ir mechanizmų valdymui AVANDIA arba visai neturi poveikio, arba šis poveikis labai nežymus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų duomenys

Žemiau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos kiekvienai gydymo schemai*, sugrupuotos pagal organizmo sistemas ir absoliutų dažnį. Nepageidaujamų reakcijų, priklausančių nuo dozės dažnis atspindi didesnę rozigitazono dozę. Dažnio kategorijose nebuvo atsižvelgiama į kitus faktorius, tokius kaip tyrimo trukmės skirtumai, prieš tai buvusios aplinkybės bei paciento individualios savybės. Nustatytos nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos, paremtos klinikinių tyrimų duomenimis gali neatspindėti nepageidaujamų reakcijų, atsirandančių įprastinės klinikinės praktikos metu dažnio. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni $> 1/10$, dažni $\geq 1/100$ ir $< 1/10$, nedažni $\geq 1/1000$ ir $< 1/100$.

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

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal klinikinio tyrimo duomenis

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis, priklausomai nuo gydymo pobūdžio			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
anemija	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
leukopenija			Dažni	
trombocitopenija			Dažni	
granulocitopenija				Dažni
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
hipercholesterolemija ¹	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
hipertrigliceridemija	Dažni		Dažni	
hiperlipemija	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
svorio padidėjimas	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
padidėjęs apetitas	Dažni		Nedažni	
hipoglikemija		Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nervų sistemos sutrikimai				
svaigulys*		Dažni	Dažni	
galvos skausmas*				Dažni
Širdies sutrikimai				
širdies nepakankamumas ²		Dažni	Dažni	Dažni
širdies išemija ³	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai				
vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni	Dažni	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sistemos sutrikimai				
kaulų lūžiai ⁴	Dažni	Dažni	Dažni	
mialgija*				Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
edema	Dažni	Dažni	Labai dažni	Labai dažni

RSG – monoterapija roziglitazonu; RSG + MET – roziglitazonas su metforminu; RSG + SU – roziglitazonas su sulfonilurėja; RSG + MET + SU – roziglitazonas su metforminu ir sulfonilurėja.

*Šių reiškinių dažnumo kategorija, laikant, kad placebo grupė klinikiniuose tyrimuose buvo pagrindinė, yra „dažni“.

¹ Hipercholesterolemija stebėta iki 5,3 % pacientų, gydytų roziglitazonu (monoterapija, dviem ar trim 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 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 aklo tyrimo metu, gydant trijų geriamųjų vaistų deriniu, širdies nepakankamumo dažnis buvo 1,4 %, palyginti su 0,4 %, kai pacientai buvo gydomi metforminu ir sulfanilurėja. Vartojant

roziglitazoną ir insuliną (roziglitazonas pridėtas prie nuolatinio gydymo insulinu), širdies nepakankamumo dažnis buvo 2,4 %, gydantis vien tik insulinu – 1,1 %.

Be to, atlikus placebo kontroliuotą vienerių metų trukmės klinikinį tyrimą, pastebėta, kad pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (NYHA I-II klasė) ir gydytiems roziglitazonu, širdies nepakankamumo sustiprėjimas ar galimas sustiprėjimas pasireiškė 6,4 % pacientų, palyginti su 3,5 % placebo gydytų pacientų.

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 sukaupiti 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 aukštesnę ALT koncentraciją roziglitazoną vartojusiems pacientams nustatyta tokiu pat dažniu kaip vartojusiems placebo (0,2 %) ir mažesniu negu kontrolinėse grupėse pacientų, vartojusių sulfanilkarbamido darinius ir metforminą (0,5 %). Bendras nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenų ir tulžies sistema, dažnis visose gydymo grupėse buvo <1,5 % ir panašus į dažnį, skiriant placebo.

Duomenys, gauti vaistui patekus į rinką

2 lentelėje pateikti papildomi duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, kurie buvo gauti vartojant roziglitazonui patekus į rinką. Nustatytas dažnis: retas $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ ir labai retas $< 1/10000$, įskaitant pavienius atvejus.

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

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

⁵ Buvo pranešta apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir hepatoceliulinę disfunkciją. Labai retais atvejais stebėta letalinė išeitis

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimą žmonėms yra nedaug. Klinikinių tyrimų metu savanoriams roziglitazono skirta iki 20 mg vienkartinėmis geriamosiomis dozėmis. Savanoriai jas gerai toleravo.

Perdozavus rekomenduojama pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą (priklausomai nuo paciento klinikinės būklės). Didelė roziglitazono dalis prisijungia prie plazmos baltymų, hemodializės metu šis vaistas nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamasis gliukozės koncentraciją mažinantis vaistas, tiazolidinediono darinys, ATC kodas: A10 BG 02.

Roziglitazonas yra selektyvus branduolyje esančių *PPAR* γ (peroksisominių proliferatorių aktyvinamų gama receptorių) agonistas – tiazolidinediono grupės vaistų nuo cukrinio diabeto atstovas. Šis vaistas mažina atsparumą insulinui riebaliniame audinyje, skeleto raumenyse ir kepenyse, todėl mažina gliukozės koncentraciją.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys

Roziglitazono antihiperглиkeminis poveikis nustatytas tyrimais su daugeliu antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių. Be to, su antrojo tipo cukrinio diabeto gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu roziglitazonas išsaugojo β ląstelių funkciją (tą rodo kasos salelių masės ir insulino kiekio jose padidėjimas) ir apsaugojo nuo kliniškai pastebimos hiperglikemijos. Roziglitazonas nestimuliavo insulino sekrecijos kasoje, nesukėlė hipoglikemijos pelėms ir žiurkėms. Tiriant gliukozės toleranciją nutukusių pelių organizme, nustatytas palyginti didelis pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato),

turinčio didelį afinitetą tirpiems žmogaus *PPAR* γ , aktyvumas. Šio radinio klinikinė reikšmė ištirta ne visiškai.

Klinikinių tyrimų duomenys

Roziglitazono gliukozės koncentraciją mažinantis poveikis pasireiškia laipsniškai: beveik maksimaliai gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius sumažėja po maždaug 8 gydymo savaičių. Glikemijos kontrolės pagerėjimą rodo gliukozės koncentracijos sumažėjimas plazmoje nevalgius ir po valgio.

Roziglitazono vartojimas susijęs su svorio prieaugiu. Mechanistinių tyrimų metu nustatyta, kad svorio prieaugis labiausiai susijęs su poodinio riebalų sluoksnio padidėjimu (visceralinių ir vidinių kepenų riebalų sumažėja).

Roziglitazonas sumažina atsparumą insulinui ir pagerina kasos β ląstelių funkciją (taip ir turėtų būti atsižvelgiant į veikimo mechanizmą). Pagerėjus glikemijos kontrolei, reikšmingai sumažėjo laisvų riebalų rūgščių koncentracija. Kai antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai gydomi dviejų geriamųjų vaistų deriniu ir vartoja roziglitazoną kartu su sulfanilkarbamido dariniais ar metforminu, poveikis glikemijos kontrolei sumuojasi, kadangi šie vaistai turi skirtingus, tačiau vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus.

Tyrimų, trukusių iki trijų metų, metu roziglitazonas, vartotas vieną ar du kartus per parą, sukėlė ilgalaikį glikemijos (gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir glikozilinto hemoglobino HbA_{1c} koncentracijos) reguliavimo pagerėjimą. Nutukusiems pacientams gliukozės koncentracija sumažėdavo labiau. Gydymo roziglitazonu galutinių rezultatų tyrimai nebaigti, todėl ilgalaikis palankus poveikis, susijęs su pagerėjusia glikemijos kontrole, neįrodytas.

Atliktas 24 savaičių trukmės, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas (buvo skiriama roziglitazono ne daugiau kaip 8 mg per parą arba metformino ne daugiau kaip 2000 mg per parą) su 197 vaikais (10–17 m.), sergančiais 2 tipo diabetu. Statistiškai reikšmingas HbA_{1c} pagerėjimas, lyginant su pradiniu, buvo pasiektas tik metformino vartojusių pacientų grupėje. Tai, kad roziglitazonas nėra prastesnis, lyginant su metforminu, nepastebėta. Gydant roziglitazonu, kokių nors naujų vaisto saugumo duomenų, lyginant su suaugusiais pacientais, sergančiais 2 tipo diabetu, vaikų grupėje nepastebėta. Ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo vaikams duomenų nėra.

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 priežasčių 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 padidėjimas 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 roziglitazono, arba

metformin, arba sulfanilurėjos. Šie pacientai sirgo diabetu vidutiniškai maždaug 7 metus. Koreguota svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo gydymas ligoninėje dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant gydymą ligoninėje dėl širdies nepakankamumo) arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių. 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
Sulfanilurėjos darinys (kartu su metforminu)	
Glimepiridas *	3,6 (1,8) mg
Metforminas (kartu su sulfanilurėjos dariniu)	1995,5 (682,6) mg

* Panašaus santykinio veiksmingumo kitokio sulfanilurėjos darinio (glibenklamido ar glikezido) 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 reiškinų 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 priežasčių (SR 0,86, PI 0,68-1,08), D (didieji nepageidaujami kardialiniai reiškiniai: mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, ūminis miokardo infarktas, insultas) (SR 0,93, PI 0,74-1,15), mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (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 sulfanilurėjos 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 sulfanilurėjos darinį kartu su metforminu, organizme (gydymo skirtumų $p < 0,0001$). Koreguotas vidutinis HbA1c sumažėjimas pacientų, kurie vartojo papildomai roziglitazoną kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme buvo 0,24 %, palyginti su 0,10 % HbA1c sumažėjimu pacientų, kurie vartojo papildomai metforminą kartu su sulfanilurėjos dariniu, organizme (gydymo skirtumų $p = 0,0083$). 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 reiškinų sutrumpėjimą 7,2 % paciento metų ir stebėjimo dėl mirtingumo dėl bet kurių priežasčių sutrumpėjimą 2,0 % paciento metų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbicija

Roziglitazono absoliutus biologinis prieinamumas, išgėrus 4 mg arba 8 mg dozę, yra maždaug 99 %. Išgėrus roziglitazono, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro maždaug po valandos. Roziglitazoną vartojant terapinėmis dozėmis, jo koncentracija plazmoje būna maždaug proporcinga dozei.

Roziglitazoną geriant valgio metu, bendra ekspozicija (AUC) nepakinta, tačiau didžiausia jo koncentracija būna šiek tiek (apytiksliai nuo 20 % iki 28 %) mažesnė ir susidaro truputį (maždaug 1,75 val.) vėliau negu tada, kai šis vaistas vartojamas nevalgius. Šie maži pokyčiai klinikinės reikšmės neturi, todėl roziglitazono vartojimą derinti su maitinimusi nereikia. Padidėjusi skrandžio pH įtakos roziglitazono rezorbicijai neturi.

Pasiskirstymas

Roziglitazono pasiskirstymo tūris sveikų savanorių organizme – maždaug 14 litrų. Didelė roziglitazono dalis (maždaug 99,8 %) prisijungia prie plazmos baltymų. Vaisto koncentracija ar paciento amžius įtakos šiam procentui neturi. Labai didelė pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) dalis (daugiau kaip 99,99 %) prisijungia prie plazmos baltymų.

Metabolizmas

Roziglitazono metabolizmas ekstensyvus, nepakitusio vaisto neišsiskiria. Pagrindiniai metabolizmo būdai – N-demetilimas ir hidroksilimas, vėliau vyksta konjugacija su sulfato ir gliukurono rūgštimis. Pagrindinio metabolito (para-hidroksi-sulfato) įtaka bendram antidiabetiniam roziglitazono poveikiui žmogaus organizme nevisiškai ištirta. Nepaneigta galimybė, kad šis metabolitas gali turėti įtakos vaisto poveikiui. Vis tik vaisto saugumo problemų pagrindinei ar ypatingoms populiacijoms tai nekelia: sergant kepenų nepakankamumu, šio vaisto vartoti negalima; trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pakankamas skaičius senyvų bei lengvu ar vidutiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų.

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad daugiausia roziglitazono metabolizuoja CYP2C8, o CYP2C9 – mažiau.

In vitro roziglitazonas reikšmingai neslopina CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ar 4A, todėl reikšmingos metabolinės sąveikos su šių P450 fermentų substratais tikimybė yra maža. Nustatyta, kad roziglitazonas *in vitro* vidutiniškai slopina CYP2C8 (SK_{50} 18 μ M) ir silpnai – CYP2C9 (SK_{50} 50 μ M) (žr. skyriuje 4.5). Tiriant sąveiką su varfarinu *in vivo* nustatyta, kad su CYP2C9 substratais *in vivo* roziglitazonas nesąveikauja.

Eliminacija

Suminis roziglitazono klirensas plazmoje – maždaug 3 l/val., jo terminalinis eliminacijos pusperiodis – maždaug 3–4 val. Duomenų, rodančių netikėtą roziglitazono kaupimąsi, kai šis vaistas vartojamas vieną ar du kartus per parą, nėra. Pagrindinis išsiskyrimo būdas – su šlapimu: į jį patenka maždaug 2/3 dozės, į išmatas – maždaug 25 %. Nepakitusio vaisto į šlapimą ar išmatas nepatenka. Terminalinis radioaktyvumo pusperiodis yra apie 130 val. (rodo labai lėtą metabolitų eliminaciją). Vartojant šį vaistą pakartotinai, galima tikėtis metabolitų, ypač pagrindinio (para-hidroksi-sulfato), kaupimosi plazmoje (tikėtina, kad pastarojo susikaups 8 kartus daugiau).

Ypatingos pacientų populiacijos

Lytis. Suminė populiacinė farmakokinetikos analizė ryškių roziglitazono farmakokinetikos skirtumų vyrų ir moterų organizme neparodė.

Senyvas amžius. Suminė populiacinė farmakokinetikos analizė reikšmingos amžiaus įtakos roziglitazono farmakokinetikai neparodė.

Vaikai ir suaugę žmonės. 96 vaikų (10–18 metų), sveriančių 35–178 kg populiacijos farmakokinetikos analizė leido padaryti prielaidą, kad vaikų ir suaugusių žmonių vidutinis klirensas (CL/F) toks pats, kaip ir suaugusių žmonių. Vaikų individualus CL/F svyravo panašiai, kaip ir suaugusių žmonių. Atrodo, kad CL/F nepriklauso nuo amžiaus, bet vaikų CL/F – didėja, didėjant svoriui.

Kepenų nepakankamumas. Pacientams, sergantiems kepenų ciroze su vidutiniu (B stadijos pagal *Child-Pugh*) kepenų nepakankamumu, didžiausia neprisijungusio roziglitazono koncentracija ir plotas po jo koncentracijos kreivę (AUC) buvo atitinkamai du ir tris kartus didesni negu sveikiems žmonėms. Šie rodikliai skirtingų asmenų organizme įvairavo plačiose ribose: plotas po neprisijungusio roziglitazono AUC skyrėsi iki 7 kartų.

Inkstų nepakankamumas. Sergant inkstų nepakankamumu (net terminaline stadija, kai nuolat kartojama dializė), roziglitazono farmakokinetika reikšmingai nepakinta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas poveikis, kuris gali turėti klinikinės reikšmės, yra padidėjęs plazmos tūris su eritrocitų parametrų sumažėjimu ir širdies svorio padidėjimu. Taip pat nustatytas padidėjęs kepenų svoris, padidėjusi ALT koncentracija plazmoje (tik šunims) ir padidėjęs riebalinio audinio kiekis. Nustatyta ir panašių kitų tiazolidinediono darinių poveikių.

Tiriant toksinį poveikį reprodukcijai, pastebėtas ryšys tarp roziglitazono vartojimo žiurkėms nėštumo viduryje ir pabaigoje bei vaisių žuvimo ir vystymosi sulėtėjimo. Be to, roziglitazonas slopino estradiolio ir progesterono sintezę kiaušidėse bei mažino šių hormonų koncentraciją plazmoje, todėl turėjo įtakos rujos ciklui bei vaisingumui (žr. skyriuje 4.4.).

Tiriant gyvūnų šeiminės adenominės polipozės modeliu, 200 kartų didesnė negu farmakologinį poveikį sukelianti roziglitazono dozė padidino gaubtinės žarnos navikų atsiradimo dažnį. Šio radinio reikšmė nežinoma. Vis dėlto roziglitazonas skatino diferenciaciją ir mutageninių pokyčių išnykimą žmogaus gaubtinės žarnos vėžio ląstelėse *in vitro*. Be to, *in vivo* ir *in vitro* atliktų genotoksiškumo tyrimų rinkinys roziglitazono genotoksinio poveikio neparodė. Su dviem graužikų rūšimis atliktų visą jų gyvenimą trukusių tyrimų metu gaubtinės žarnos navikus sukeliančio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdyje

A tipo natrio karboksietilkrakmolos
hipromeliozė
mikrokristalinė celiuliozė
laktozės monohidratas
magnio stearatas.

Tabletės plėvelėje (Rožinis dažiklis opadry OY-L-24803):

hipromeliozė 6cP
titano dioksidas E171
makrogolis 3000
laktozės monohidratas
glicerolio triacetatas
raudonasis geležies oksidas E172.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Pakuotė ir jos turinys

7, 28, 84, 90 arba 112 plėvele dengtų tablečių nepermatomuose polivinilchloridiniuose – aliumininiuose lapeliuose.

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2000 m. liepos 11 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2005 m. liepos 11 d.

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

Glaxo Wellcome Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Prancūzija

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO 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 veiktų pateiktoje 1.8.1. modulio 7.2 versijos paraiškoje rinkodaros teisei suteikti aprašyta farmakologinio budrumo sistema.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja atlikti farmakologinio budrumo plane aprašytus tyrimus ir papildomus farmakologinio budrumo veiksmus, kaip sutarta pagal paraiškos rinkodaros teisei suteikti 1.8.1. modulio 4 versijoje pateiktą Rizikos valdymo planą (RVP) ir vėlesnius atnaujintus RVP, suderintus su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (ŽSVK).

Pagal ŽSVK rekomendacijas dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų atnaujintas RVP turi būti pateiktas kartu su sekančiu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- gavus naujų duomenų, kurie gali veikti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą ar rizikos mažinimo veiksmus;

- per 60 dienų po to, kai bus gauta naujų gairėms (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) svarbių duomenų;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai (EMA).

Periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas (PASP)

Po rinkodaros teisės atnaujinimo rinkodaros teisės turėtojas kiekvienais metais pateiks PASP, išskyrus atvejus, kai ŽSVK nuspręs kitaip.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberegiſtruotas vaiſinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 2 mg plėvele dengtos tabletės
roziglitazonas

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

Tabletėje yra roziglitazono maleato kiekis, atitinkantis 2 mg roziglitazono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos - pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės.
168 plėvele dengtos tabletės.
180 plėvele dengtos tabletės.
112 plėvele dengtų tablečių.
56 plėvele dengtos tabletės bendroje pakuotėje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.

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/1/00/137/002 56 tabletės
EU/1/00/137/003 112 tablečių
EU/1/00/137/013 168 tabletės
EU/1/00/137/013 180 tabletės
EU/1/00/137/004 56 tabletės bendroje pakuotėje

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandia 2 mg

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 2 mg tabletės
roziglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 4 mg plėvele dengtos tabletės
roziglitazonas

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

Tabletėje yra roziglitazono maleato kiekis, atitinkantis 4 mg roziglitazono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos - pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės.
28 plėvele dengtos tabletės.
56 plėvele dengtos tabletės.
84 plėvele dengtos tabletės.
90 plėvele dengtų tablečių.
112 plėvele dengtų tablečių.
56 plėvele dengtos tabletės bendroje pakuotėje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.

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/1/00/137/005 7 tabletės
EU/1/00/137/006 28 tabletės
EU/1/00/137/007 56 tabletės
EU/1/00/137/014 84 tabletės
EU/1/00/137/017 90 tablečių
EU/1/00/137/008 112 tablečių
EU/1/00/137/009 56 tabletės bendroje pakuotėje

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandia 4 mg

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 4 mg tabletės
roziglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 8 mg plėvele dengtos tabletės
roziglitazonas

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

Tabletėje yra roziglitazono maleato kiekis, atitinkantis 8 mg roziglitazono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos - pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės.
28 plėvele dengtos tabletės.
84 plėvele dengtos tabletės.
90 plėvele dengtų tablečių.
112 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

avandia 8 mg

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AVANDIA 8 mg tabletės
roziglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

SmithKline Beecham Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

AVANDIA 2 mg plėvele dengtos tabletės
AVANDIA 4 mg plėvele dengtos tabletės
AVANDIA 8 mg plėvele dengtos tabletės
rozigitazonas

Atidžiai perkaitykite 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 Avandia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Avandia
3. Kaip vartoti Avandia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Avandia
6. Kita informacija

1. KAS YRA AVANDIA IR KAM JIS VARTOJAMAS

Avandia gydomas 2 tipo diabetas. Žmonių, kurie serga 2 tipo diabetu, organizme arba būna sumažėjusi insulino (hormono, kuris reguliuoja gliukozės koncentraciją kraujyje) gamyba, arba jų organizmas nenormaliai reaguoja į insuliną, kurį pats gamina. Avandia padeda normalizuoti gliukozės koncentraciją kraujyje ir padeda organizmui geriau pasisavinti insuliną, kurį pats gamina.

Galima vartoti vieną Avandia arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto (pvz., metforminu ar sulfonilkarabido preparatais).

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AVANDIA

Kad pagarėtų diabeto kontrolę, svarbu, kad vartodami Avandia, laikytumėtės dietos ir gyvenimo būdo, kuriuos rekomendavo gydytojas.

Avandia vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** (*padidėjęs jautrumas*) rozigitazonui arba bet kuriai pagalbinei Avandia medžiagai (*išvardytos 6 skyriuje*);
 - **jeigu patyrėte širdies priepuolį arba sunkią krūtinės anginą**, kuriuos teko gydyti ligoninėje;
 - **jeigu anksčiau sirgote arba sergate širdies nepakankamumu;**
 - **jeigu sergate kepenų liga;**
 - **jeigu pasireiškė diabetinė ketoacidozė** (diabeto komplikacija, kuriai būdingas staigus svorio mažėjimas, pykinimas ar vėmimas).
- Jeigu manote, kad yra tokių būklių, **kreipkitės į gydytoją. Avandia vartoti negalima.**

Specialių atsargumo priemonių vartojant Avandia reikia

Avandia nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų žmonėms, nes duomenų apie veiksmingumą nėra.

Jeigu Jums diagnozuota krūtinės angina (krūtinės skausmas) arba periferinių arterijų liga (kraujotakos susilpnėjimas kojose)

→ **kreipkitės į gydytoją**, nes Avandia gali Jums netikti.

Būklės, kurias reikia stebėti

Avandia ir kiti vaistai nuo diabeto gali pasunkinti kai kurias esamas būkles arba sukelti sunkų šalutinį poveikį. Turite stebėti, ar vartojant Avandia, nepasireiškia tam tikrų simptomų, kad būtų kuo mažesnė bet kurių komplikacijų rizika. **Žr. 4 skyriuje** skyrelį „Būklės, kurias reikia stebėti“.

Gali atsinaujinti ovuliacija

Moterims, kurių vaisingumas sutrikęs dėl būklės, kuri veikia kiaušides (pvz., *policistinių kiaušidžių sindromo*), vartojant Avandia, gali vėl atsinaujinti ovuliacija. Jeigu taip atsitiko, turite naudoti tinkamą kontracepcijos metodą, kad apsisaugotumėte nuo nepageidaujamo nėštumo (žr. toliau 2 skyriuje skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba ketinate pradėti vartoti kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir vaistažolių preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai ypač gali veikti gliukozės koncentraciją kraujyje:

- gemfibrozilas (**mažina cholesterolio** koncentraciją);
- rifampicinas (gydoma **tuberkuliozė** ir kitos infekcijos).

→ **Jeigu vartojate bet kurių išvardytų vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Gali prireikti tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje arba keisti Avandia dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- **Avandia nėštumo metu vartoti nerekomenduojama.** Jeigu esate arba galvojate, kad galite būti nėščia, pasakykite gydytojui.
- Vartojant Avandia, **žindyti negalima.** Veiklioji medžiaga gali prasiskverbti į motinos pieną ir pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Avandia medžiagas

Avandia tablečių sudėtyje yra mažas laktozės kiekis. Šio **vaisto negalima vartoti** pacientams, kurie netoleruoja laktozės arba kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

3. KAIP VARTOTI AVANDIA

Avandia visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Vartoti didesnės nei rekomenduojama dozės negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek tablečių gerti

Įprasta pradinė dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Galima gerti po vieną 4 mg tabletę vieną kartą per parą arba po dvi 2 mg tabletes du kartus per parą.

Po maždaug 8 savaičių gydytojui gali tekti dozę padidinti. Didžiausia dozė yra 8 mg Avandia per parą.

Kaip vartoti tabletes

Tabletes nurykite užgerdami vandeniu. Avandia galima vartoti valgant arba nevalgus.

Gerkite tabletes kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku ir toliau laikykitės dietos, kurią rekomendavo gydytojas.

Pavartojus per didelę Avandia dozę

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Avandia

Negalima vartoti papildomos tabletės, norint kompensuoti praleistą dozę. Paprasčiausiai išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

Nenutraukite Avandia vartojimo

Vartokite Avandia tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nustojus vartoti Avandia, gliukozės koncentracija nustojama reguliuoti, taigi galite sunegaluoti. Jeigu norite baigti gydymą, pasakykite gydytojui.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

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

Būklės, kurias reikia stebėti

Alerginės reakcijos. Jos labai retos, vartojant Avandia. Požymiai:

- iškilus niežtintysis odos išbėrimas (*dilgėlinė*);
- patinimas, kuris kartais apima veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- ūminis kraujotakos nepakankamumas.

→ Jeigu atsiranda tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nutraukite Avandia vartojimą.**

Skysčių kaupimasis ir širdies nepakankamumas. Avandia gali sulaikyti organizme vandenį (*skysčių kaupimasis*), dėl to pasireiškia patinimas ir svorio padidėjimas. Pernelyg didelis vandens kiekis organizme gali sunkinti kai kuriuos esamus širdies sutrikimus ar sukelti širdies nepakankamumą. Tokio poveikio tikimybė yra didesnė, jeigu vartojate kitų vaistų nuo diabeto (pvz., insuliną), sergate inkstų liga arba esate vyresnis kaip 65 metų. **Reguliariai tikrinkite svorį. Jeigu jis staigiai didėja, pasakykite gydytojui.** Širdies nepakankamumo simptomai yra šie:

- dusulys, atsibudimas naktį dėl kvėpavimo pasunkėjimo;
- greitas nuovargis nuo lengvo fizinio krūvio, pavyzdžiui, ėjimo;
- staigus svorio didėjimas;
- kulšnių ar pėdų patinimas.

→ Jeigu atsiranda tokių simptomų (pirmą kartą arba tokie simptomai pasunkėja), **kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.**

Maža gliukozės koncentracija kraujyje (*hipoglikemija*). Jeigu Avandia vartojate kartu su kitais vaistais nuo diabeto, pernelyg didelio gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimo tikimybė yra didesnė. Ankstyvi mažos gliukozės koncentracijos kraujyje simptomai yra:

- drebulys, prakaitavimas, alpimas;
- nervingumas, dažno širdies plakimo jutimas;
- alkis.

Būklė gali sunkėti ir pasireikšti sumišimas arba galima prarasti sąmonę.

→ Jeigu atsiranda tokių simptomų, **kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.** Gali prireikti sumažinti vaisto dozę.

Kepenų funkcijos sutrikimai. Prieš pradėdant vartoti Avandia, bus paimtas Jūsų kraujo mėginys ir atlikti kepenų funkcijos tyrimai. Tokie tyrimai kartais gali būti kartojami. Kepenų funkcijos sutrikimo požymiai gali būti šie:

- pykinimas ir vėmimas;
 - skrandžio (*pilvo*) skausmas;
 - apetito nebuvimas;
 - tamsi šlapimo spalva.
- Jeigu atsiranda tokių simptomų, **kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.**

Akių sutrikimai. Žmonėms, kurie serga diabetu gali pasireikšti tinklainės, kuri yra akies dugne, patinimas, dėl kurio gali tapti miglotas matymas (*dėmės edema*). Pirmą kartą pasireiškusi ar pasunkėjusi dėmės edema retais atvejais diagnozuota žmonėms, vartojantiems Avandia ar panašių vaistų.

→ Jeigu abejojate dėl regėjimo, **kreipkitės į gydytoją.**

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

Dažnas šalutinis poveikis

Pasireiškia **rečiau kaip 1 iš 10** žmonių:

- krūtinės skausmas (*krūtinės angina*);
- kaulų lūžiai;
- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*anemija*);
- nedidelis cholesterolio ir lipidų padaugėjimas kraujyje;
- svorio padidėjimas, apetito padidėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- patinimas (*edema*) dėl vandens susilaikymo.

Retas šalutinis poveikis

Pasireiškia **rečiau kaip 1 iš 1000** žmonių:

- skysčių susikaupimas plaučiuose (*plaučių edema*), dėl kurio pasireiškia dusulys;
- širdies nepakankamumas;
- akies dugne esančios tinklainės patinimas (*dėmės edema*);
- kepenų funkcijos sutrikimas (*kepenų fermentų padaugėjimas*).

Labai retas šalutinis poveikis

Pasireiškia **rečiau kaip 1 iš 10 000** žmonių:

- alerginės reakcijos;
- staigus ir pernelyg didelis svorio padidėjimas dėl skysčių susilaikymo.

Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis

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

5. KAIP LAIKYTI AVANDIA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Avandia 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

Avandia sudėtis

Veiklioji medžiaga yra roziglitazonas. Tiekiamos skirtingų stiprumų Avandia tabletės. Vienoje tabletėje yra 2 mg, 4 mg arba 8 mg roziglitazono.

Pagalbinės medžiagos yra karboksimetilkrakmolo A natrio druska, hipromeliozė, hipromeliozė 6cP, mikrokristalinė celiuliozė, laktozės monohidratas, magnio stearatas, titano dioksidas (E 171), makrogolis 3000, glicerolio triacetatas ir raudonasis geležies oksidas (E 172). 4 mg tabletėje yra išgryninto talko ir geltonojo geležies oksido (E 172).

Avandia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Avandia 2 mg tabletės yra rožinės spalvos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GSK“, o kitoje – „2“. Tiekiamos 56, 112, 168 ar 180 plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių pakuotės arba 56 plėvele dengtų tablečių vienadozės pakuotės.

Avandia 4 mg tabletės yra oranžinės spalvos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GSK“, o kitoje – „4“. Tiekiamos 7, 28, 56, 84, 90 ar 112 plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių pakuotės arba 56 plėvele dengtų tablečių vienadozės pakuotės.

Avandia 8 mg tabletės raudonai rudos spalvos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GSK“, o kitoje – „8“. Tiekiamos 7, 28, 84, 90 ar 112 plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių pakuotės.

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 Production
ZI du Terras
53100 Mayenne
Prancūzija

arba

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 Export!Ltd. Eesti filiaal
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

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