

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVAGLIM 4 mg/4 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 4 mg rosiglitazona (*rosiglitazone*), un 4 mg glimepirīda (*glimepiride*).

Palīgviela

- satur laktozi (apmēram 104 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Sārta, noapaļota trīsstūrveida tablete ar simbolu “gsk” vienā pusē un “4/4” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

AVAGLIM ir indicēts 2. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai, kuriem nav iespējams sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli ar sulfonilurīnvielas monoterapiju optimālā devā un kuriem metformīns ir nepiemērots kontrindikāciju vai nepanesības dēļ.

4.2 Devas un lietošanas veids

AVAGLIM terapija jāpielāgo katram pacientam individuāli. Pirms tiek uzsākta terapija ar AVAGLIM, jāveic atbilstoša klīniskā izmeklēšana, lai novērtētu pacientam hipoglikēmijas attīstības risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

AVAGLIM jālieto vienreiz dienā īsi pirms maltītes vai tās laikā (parasti tā ir pirmā lielākā maltīte dienā). Ja aizmirstas ieņemt devu, nākamā deva nav jāpalielina.

Pacientiem, kuru stāvoklis ir nepietiekami kontrolēts ar glimepirīda monoterapiju (tipiski – 4 mg). Jāapsver vienlaicīgas lietošanas iespēja, pirms pacients pāriet uz AVAGLIM. Ja tas atbilst slimnieka klīniskajam stāvoklim, var arī apsvērt tiešu pāreju no glimepirīda monoterapijas uz AVAGLIM. Sākmdeva ir 4 mg rosiglitazona dienā plus 4 mg glimepirīda dienā (dodot vienu tableti AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Pacientiem, kuriem nav iespējams sasniegt glikēmijas kontroli ar vismaz pusi no cita sulfonilurīnvielas preparāta monoterapijas maksimālās devas (izņemot hlorpropamīdu, skatīt apakšpunktu 4.4). 4 mg rosiglitazona jālieto vienlaikus ar jau lietotu sulfonilurīnvielas preparāta devu. Ja, lietojot šīs devas, glikēmijas kontrole ir stabila, var sākt lietot AVAGLIM sākmdevu 4 mg rosiglitazona/ 4 mg glimepirīda vienreiz dienā.

AVAGLIM var lietot, lai aizvietotu vienlaikus lietotu sulfonilurīnvielas un rosiglitazona divkāršā perorālā terapijā noteiktas devas, ar nosacījumu, ka pacientam ir sasniegta vismaz puse no maksimālās sulfonilurīnvielas devas.

Ja nepieciešams, pēc 8 nedēļām rosiglitazona komponenta devu var palielināt. Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 8 mg rosiglitazona/4 mg glimepirīda (lietojot vienu AVAGLIM 8 mg/4 mg tableti vienreiz dienā). Rosiglitazona komponenta palielināšana līdz 8 mg dienā jāveic piesardzīgi, pēc klīniskā stāvokļa novērtēšanas, lai izvērtētu ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību attīstības risku pacientam (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Ja rodas hipoglikēmijas simptomi, pacientam jāatgriežas pie vienlaicīgās terapijas un atbilstoši jāpielāgo glimepirīda deva.

Vecāka gadagājuma pacienti

Iespējamās pavājinātās nieru darbības dēļ AVAGLIM terapijas uzsākšana un uzturēšana vecāka gadagājuma pacientiem jāveic stingrā medicīnu uzraudzībā sakarā ar pastiprināto jutību pret hipoglikēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Viegli vai mēreni nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min):

- Pacientiem, kuri pāriet uz AVAGLIM no sulfonilurīnvielas terapijas (izņemot glimepirīdu), var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt apakšpunktu 4.4). Ieteicama atbilstoša kontrole. AVAGLIM ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min, skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

AVAGLIM ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Bērni un pusaudži

AVAGLIM nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par tā drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

AVAGLIM lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu, glimepirīdu, citiem sulfonilurīnvielas preparātiem vai sulfonamīdiem vai pret kādu no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (I-IV stadija pēc NYHA klasifikācijas)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- aknu darbības traucējumiem
- smagiem nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min (ieskaitot hemodialīzi)
- insulīnatkarīgu diabētu
- diabētisku ketoacidozi vai diabētisku komu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

AVAGLIM nav indicēts lietošanai kombinācijā ar metformīnu, tādēļ to nedrīkst lietot diabēta trīskāršā perorālā terapijā.

Turpmākie apgalvojumi attiecas uz AVAGLIM vai uz divām atsevišķajām aktīvajām vielām (rosiglitazonu un glimepirīdu).

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem AVAGLIM, var būt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem, kuriem ir nostiprināta rosiglitazona un hlorpropamīda vienlaicīga terapija, nav ieteicams pāriet uz AVAGLIM, jo hlorpropamīdam ir garš eliminācijas pusperiods, kas var paaugstināt hipoglikēmijas risku. Ja pastāv hipoglikēmijas riska faktori (ieskaitot nieru mazspēju, mazu ķermeņa masu, barošanas traucējumus, citu zāļu vienlaicīgu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.5))

vai pacienta dzīves veida maiņu), var būt nepieciešams atgriezties pie vienlaicīgās terapijas un samazināt gļimepirīda devu. Stresa situācijās (piem., trauma, operācija, infekcijas) jāapsver iespēja pāriet uz insulīnu.

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Tiazolidīndioni var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pastiprināt vai veicināt sastrēguma sirds mazspējas pazīmes vai simptomus. Rosiglitazons var izraisīt no devas atkarīgu šķidruma aizturi. Iespējamais šķidruma aiztures ieguldījums svara pieaugumā jāizvērtē individuāli, jo par strauju un pārmērīgu svara pieaugumu ļoti retos gadījumos ziņots kā par šķidruma aiztures pazīmi. Jāvēro visi pacienti, it īpaši tie, kas vienlaikus saņem insulīna terapiju, kuriem ir sirds mazspējas risks vai samazināta sirds rezerve, vai nerodas ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību pazīmes vai simptomi, tai skaitā svara pieaugums vai sirds mazspēja. Rosiglitazona lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; arī par tūsku un sirds mazspēju biežāk ziņots vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju. Piesardzība jāievēro, lietojot zāles par 75 gadiem vecākiem pacientiem, jo klīniskā pieredze šajā pacientu grupā ir ierobežota. NSPL un rosiglitazona lietošana ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā, tāpēc vienlaicīga to lietošana var palielināt tūska veidošanās risku.

Kombinācija ar insulīnu

Klīniskos pētījumos, lietojot rosiglitazonu kombinācijā ar insulīnu, novērota palielināta sirds mazspējas sastopamība. Gan insulīns, gan rosiglitazons ir saistīti ar šķidruma aizturi, to vienlaicīga lietošana var palielināt tūskas un išēmiskas sirds slimības risku. Insulīnu rosiglitazona terapijai drīkst pievienot tikai izņēmumam gadījumos un, veicot stingru uzraudzību.

Miokarda išēmija

42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analīze liecināja, ka ārstēšana ar rosiglitazonu var būt saistīta ar paaugstinātu miokarda išēmijas gadījumu risku. Tomēr kopumā par sirds išēmijas risku pieejamie dati nav pārliecinoši (skatīt apakšpunktu 4.8). Nav pietiekami daudz klīnisko pētījumu datu par pacientiem ar išēmisku sirds slimību un/vai perifēro artēriju slimību. Tādēļ piesardzības nolūkā šiem pacientiem rosiglitazona lietošana nav ieteicama, īpaši pacientiem ar miokarda išēmijas simptomiem.

Akūts koronārais sindroms (AKS)

Pacienti, kam rodas AKS, rosiglitazona kontrolētos klīniskos pētījumos nav pētīti. Ņemot vērā iespējamo sirds mazspējas attīstību šiem pacientiem, rosiglitazona terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar akūtiem koronāriem traucējumiem, un tā lietošana jāpārtrauc akūtas fāzes laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu funkciju novērošana

Pēcregistrācijas novērošanā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju, lietojot rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kam ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (ALAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms AVAGLIM terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar AVAGLIM nedrīkst uzsākt, ja pirms ārstēšanas aknu enzīmu aktivitāte ir paaugstināta (ALAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai novēro jebkādas citas aknu slimības pazīmes. Ja rosiglitazona terapijas laikā ALAT vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, aknu enzīmu līmeņa atkārtotu pārbaudi jāveic, cik ātri vien iespējams. Ja ALAT līmenis joprojām vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, terapija jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas simptomi, kas norāda uz aknu funkcijas traucējumiem, piemēram, slikta dūša bez skaidra iemesla, vemšana, sāpes vēderā, nespēks, ēstgribas zudums un/ vai tumšs urīns, ir jāpārbauda aknu enzīmi. Par to, vai pacientam turpināt terapiju ar AVAGLIM, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija jāpārtrauc.

Acu bojājumi

Tiazolidīndionu, tai skaitā rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par cukura diabēta izraisītas makulāras tūskas pirmreizēju sākšanos vai pasliktināšanos ar redzes asuma samazināšanos. Daudzi no šiem pacientiem vienlaikus ziņoja par perifēru tūsku. Nav noskaidrots, vai pastāv tieša saistība starp rosiglitazona lietošanu un makulāru tūsku, taču ārstējošajam ārstam jāpatur prātā makulāras tūskas attīstības iespējamība gadījumos, kad pacients ziņo par redzes asuma traucējumiem, un jāapsver atbilstoša oftalmoloģiska konsultācija.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–80 ml/min) var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 4.4). Ieteicama atbilstoša kontrole.

Anovulatoras sievietes premenopauzālā periodā

Klīniskajos pētījumos rosiglitazonu saņēma sievietes premenopauzālā periodā. Lai gan preklīniskajos pētījumos konstatēja hormonālā līdzsvara izmaiņas (skatīt apakšpunktu 5.3), nozīmīgas blakusparādības, kas saistītas ar menstruāliem traucējumiem, nenovēroja. Tā kā uzlabojas jutība pret insulīnu, pacientēm, kas ir anovulatoras sakarā ar insulīna rezistenci, var atjaunoties ovulācija. Tādēļ pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās risku (skatīt apakšpunktu 4.6).

Svara pieaugums

Rosiglitazona klīniskajos pētījumos novēroja no devas atkarīgu svara pieaugumu, kas bija lielāks, lietojot preparātu kombinācijā ar insulīnu, tāpēc rūpīgi jāseko ķermeņa svaram, ņemot vērā, ka tā pārmaiņas var būt saistītas ar šķidruma aizturi sirds mazspējas dēļ.

Asins ainas kontrole

Rosiglitazona terapija ir saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos kas atkarīga no devas. Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir zems hemoglobīna līmenis, ir paaugstināts anēmijas risks AVAGLIM terapijas laikā.

AVAGLIM terapijas laikā nepieciešams regulāri kontrolēt asins ainu (it īpaši leukocītus un trombocītus).

Ārstējot pacientus ar G-6-FD deficītu ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var rasties hemolītiska anēmija. Tā kā glimepirīds pieder pie sulfonilurīnvielas atvasinājumu grupas, pacientiem ar G-6-FD deficītu jāievēro piesardzība un jāapsver cita līdzekļa, nevis sulfonilurīnvielas atvasinājuma lietošana.

Kaulu bojājumi

Ilgstoši pētījumi liecina par palielinātu kaulu lūzumu biežumu pacientiem, īpaši sievietēm, kas lieto rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielākā daļa lūzumu bija augšējās ekstremitātēs un apakšējo ekstremitāšu distālā daļā. Sievietēm šis palielinātais biežums tika konstatēts pēc pirmā ārstēšanas gada un saglabājās ilgstošas ārstēšanas laikā. Veicot pacientu, īpaši sieviešu, kas tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Lietošana vienlaikus ar citām zālēm

Rosiglitazons jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai inducētāji (piem., rifampicīns). Glimepirīds jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C9 inhibitori (piem., flukonazols) vai inducētāji (skatīt apakšpunktu 4.5). Rūpīgi jāmonitorē glikēmijas kontrole. Jāapsver AVAGLIM devas pielāgošana rekomendēto devu spektrā vai diabēta terapijas maiņa.

Laktozes nepanesība

AVAGLIM tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst lietot pacienti ar retiem iedzimtiem galaktozes nepanesības traucējumiem, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav oficiālu mijiedarbības pētījumu ar AVAGLIM. Tomēr vienlaicīga aktīvo vielu lietošana pacientiem klīniskos pētījumos un plašā klīniskajā praksē nav izraisījusi nekādu negaidītu mijiedarbību. Turpmākie apgalvojumi atspoguļo informāciju, kas ir pieejama par atsevišķām aktīvajām vielām (rosiglitazonu un glimepirīdu).

Rosiglitazons

In vitro pētījumos konstatēja, ka rosiglitazonu galvenokārt metabolizē CYP2C8, un tikai nelielu daļu - CYP2C9.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem vai inhibitoriem nav gaidāma.

Rosiglitazona lietošana vienlaikus ar gemfibrozilu (CYP2C8 inhibitoru) izraisīja rosiglitazona koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Tā kā pastāv iespēja, ka palielināsies no devas atkarīgu blakusparādību risks, var būt nepieciešama rosiglitazona devas samazināšana. Jāapsver rūpīga glikēmijas kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona lietošana vienlaikus ar rifampicīnu (CYP2C8 inducētāju) par 66% samazināja rosiglitazona koncentrāciju plazmā. Nevar izslēgt, ka arī citi inducētāji (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) varētu ietekmēt rosiglitazona iedarbību. Var rasties nepieciešamība palielināt rosiglitazona devu. Jāapsver rūpīga glikēmijas kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona vienlaicīga lietošana ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem metformīnu, glimepirīdu, glibenklamīdu un akarbozi neizraisīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību.

Klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar digoksīnu, CYP2C9 substrātu varfarīnu, CYP3A4 substrātiem nifedipīnu, etinilestradiolu vai noretindronu pēc to vienlaicīgas lietošanas ar rosiglitazonu nenovēroja.

Glimepirīds

Ja glimepirīdu lieto vienlaikus ar noteikta veida citām zālēm, var nevēlami pastiprināties vai pavājināties glimepirīda hipoglikemizējošā darbība. Šī iemesla dēļ citas zāles drīkst lietot tikai ar ārsta ziņu (vai pēc receptes).

Glimepirīds metabolizējas citohroma P450 2C9 (CYP2C9) ietekmē. Ir zināms, ka tā metabolismu ietekmē CYP2C9 inducētāju (piem., rifampicīna) vai inhibitoru (piem., flukonazola) vienlaicīga lietošana.

Literatūrā atrodami *in vivo* mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina, ka glimepirīda AUC apmēram 2 reizes palielina flukonazols, viens no spēcīgākajiem CYP2C9 inhibitoriem.

Pamatojoties uz glimepirīda un citu sulfonilurīnvielas preparātu lietošanas pieredzi, jāmin sekojoša mijiedarbība.

Hipoglikemizējošās darbības pastiprināšanās un līdz ar to dažos gadījumos hipoglikēmija var rasties, ja lieto kādas no sekojošām zālēm, piemēram:

fenilbutazonu, azapropazonu un oksifenbutazonu, insulīnu un perorālos antidiabētiskos līdzekļus, metformīnu, salicilātus un p-aminosalicilskābi, anabolos steroīdus un vīrišķos dzimumhormonus, hloramfenikolu, kumarīna grupas antikoagulantus, fenfluramīnu, fibrātus,

sulfīnpirazonu, dažus ilgstošas darbības sulfonamīdus, tetraciklīnus, MAO inhibitorus, kvinolona grupas antibiotikas, probenecīdu, mikonazolu, pentoksifilīnu (lielas devas parenterāli), tritokvalīnu,

AKE inhibitorus,
fluoksetīnu,
allopurinolu,
simpatolītiskus līdzekļus,
ciklo-, tro- un ifosfamīdu,

flukonazolu.

Hipoglikemizējošās darbības pavājināšanās un līdz ar to paaugstināts cukura līmenis asinīs var rasties, ja lieto kādas no sekojošām zālēm, piemēram:

estrogēnus un progestagēnus,
salurētiskus līdzekļus, tiazīda grupas diurētiskus līdzekļus,
vairogdziedzeri stimulējošus līdzekļus, glikokortikoīdus,
fenotiazīna atvasinājumus, hlorpromazīnu,
adrenālīnu un simpatomimētiskus līdzekļus,
nikotīnskābi (lielas devas) un nikotīnskābes atvasinājumus,
laksatīvus līdzekļus (lietojot ilgstoši),
fenitoīnu, diazoksīdu,
glikagonu, barbiturātus un rifampicīnu,
acetazolamīdu.

H₂ antagonisti, beta blokatori, klonidīns un rezerpīns var vai nu pastiprināt vai pavājināt hipoglikemizējošo darbību.

Simpatolītisku medikamentu, piemēram, beta blokatoru, klonidīna, guanetidīna un rezerpīna ietekmē var pavājināties vai izzust hipoglikēmijas adrenergiskās pretregulācijas pazīmes.

Alkohola lietošana var pastiprināt vai pavājināt glimepirīda hipoglikemizējošo darbību iepriekš neparedzamā veidā.

Glimepirīds var pastiprināt vai pavājināt kumarīna atvasinājumu darbību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pieejami preklīniski vai klīniski dati par AVAGLIM ietekmi grūtniecības vai zīdīšanas laikā.

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentāro barjeru un ir konstatējams augļa audos. Nav pietiekamu datu par aktīvo vielu (rosiglitazonu un glimepirīdu) lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tādēļ AVAGLIM nedrīkst lietot grūtniecības laikā, un ir ieteicams lietot insulīnu. Ja paciente vēlas grūtniecību vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar AVAGLIM jāpārtrauc.

Gan rosiglitazons, gan glimepirīds ir konstatēti eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, zīdāinis tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc AVAGLIM nedrīkst lietot zīdīšanas periodā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr jāpatur prātā iespējamā hipoglikēmija, izvērtējot pacienta spēju veikt darbības, kam nepieciešamas spriešanas, motoriskās un kognitīvās spējas (piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības turpmāk uzskaitītas katrai no AVAGLIM sastāvdaļām. Gadījumos, ja blakusparādību nenovēroja tikai vienai no AVAGLIM sastāvdaļām, vai, ja tā radās biežāk nekā lietojot katru sastāvdaļu atsevišķi, tā norādīta vienīgi fiksētas devas kombinācijai.

AVAGLIM

Dubultaklos pētījumos iegūtie dati apstiprina, ka vienlaicīgi lietota rosiglitazona un glimepirīda drošības profils ir līdzīgs abu zāļu kombinēto blakusparādību profilam. Ierobežoti dati par AVAGLIM arī atbilst šim kombinēto blakusparādību profilam.

Rosiglitazons

Klīnisko pētījumu dati

Blakusparādības turpmāk uzskaitītas katrai terapijas shēmai atbilstoši orgānu sistēmu grupai un absolūtajam rašanās biežumam. No devas atkarīgām blakusparādībām biežuma iedalījums atspoguļo lielāko rosiglitazona devu. Biežuma iedalījums nenosaka citus faktorus, tai skaitā dažādu pētījuma ilgumu, iepriekš bijušas slimības un pacienta sākumstāvokļa raksturojumu. Blakusparādību rašanās biežuma kategorijas, kas piemērotas, ņemot vērā klīnisko pētījumu pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu, kas radās normālas klīniskās prakses laikā. Blakusparādību biežums definēts par: ļoti bieži $\geq 1/10$, bieži $\geq 1/100$, $<1/10$, retāk $\geq 1/1000$, $<1/100$.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas noteiktas pārskatā par klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iekļauti vairāk nekā 5000 ar rosiglitazonu ārstēti pacienti. Rosiglitazona monoterapijas shēmai blakusparādības katrā orgānu sistēmas grupā norādītas biežuma samazināšanās secībā. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādību biežums, kas noteikts pēc klīnisko pētījumu ar rosiglitazonu datiem

Blakusparādība	Blakusparādību rašanās biežums atbilstoši terapijas shēmai	
	Rosiglitazona monoterapija	Rosiglitazons kopā ar sulfonilurīnvielām
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi		
anēmija	Bieži	Bieži
leikopēnija		Bieži
trombocitopēnija		Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
hiperholesterinēmija ¹	Bieži	Bieži
hipertrigliceridēmija	Bieži	Bieži
hiperlipidēmija	Bieži	Bieži
palielināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži
pastiprināta ēstgriba	Bieži	Retāk
hipoglikēmija		Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi		
reibonis*		Bieži
Sirds funkcijas traucējumi		
sirds mazspēja ²		Bieži
miokarda išēmija ^{3*}	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Aizcietējums	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
kaulu lūzumi ⁴	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Tūska	Bieži	Ļoti bieži

*Biežuma iedalījums šīs blakusparādības pamatsastopamībai, ko iegūst no placebo grupas datiem klīniskos pētījumos, ir 'bieži'.

¹ Par hiperholesterinēmiju ziņots līdz 5,3% pacientu, kas ārstēti ar rosiglitazonu (monoterapijā vai divu perorālo zāļu terapijā). Paaugstinātais kopējā holesterīna līmenis tika saistīts gan ar ZBL, gan ar ABL palielināšanos, bet ilgstošos pētījumos kopējā holesterīna/ABL holesterīna attiecība palika nemainīga vai uzlabojās. Kopumā šīs pārmaiņas parasti bija vieglas vai vidēji smagas pakāpes un tās neprasīja terapijas pārtraukšanu.

² Biežāka sirds mazspējas rašanās tika novērota, ja rosiglitazons tika pievienots terapijas shēmām ar sulfonilurīnvielu (divkāršā vai trīskāršā terapijā), un biežāk radās, lietojot 8 mg rosiglitazona, salīdzinot ar 4 mg rosiglitazona (kopējā dienas deva). Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%. Turklāt pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju I – II stadijā pēc NYHA klasifikācijas placebo kontrolētā, vienu gadu ilgā pētījumā tika konstatēta sirds mazspējas pastiprināšanās vai iespējama pastiprināšanās 6,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu, salīdzinājumā ar 3,5% placebo grupā.

³ 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analīzē ar sirds mazspēju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [riska koeficients (RK) 1,30 (95% ticamības intervāls (TI) 1,004 – 1,69)]

kombinētu aktīvu un placebo salīdzinošo līdzekļu lietotājiem. Šis risks palielinājās, pievienojot rosiglitazonu insulīnam, un pacientiem, kas saņem nitrātus diagnosticētas sirds išēmiskas slimības dēļ. Šīs retrospektīvās analīzes precizējumā, kas ietvēra vēl 10 pētījumus, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem, bet nebija pieejami oriģinālās analīzes veikšanas laikā, ar sirds išēmiju tipiski saistīto gadījumu kopējais biežums rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām (2,21%) nebija statistiski atšķirīgs, salīdzinot ar aktīvās vielas un placebo salīdzināmo kombināciju – 2,08% [RK 1,098 (95% TI 0,809 – 1,354)]. Prospektīvā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi) primārā mērķa parametra – kardiovaskulāras nāves vai hospitalizācijas gadījumu – sastopamība rosiglitazona un aktīvu salīdzinošo līdzekļu lietotājiem bija līdzīga [RK 0,99 (95% TI 0,85 – 1,16)]. Divi citi ilgstoši, prospektīvi, nejaušināti, kontrolēti klīniskie pētījumi (9620 pacienti, katra pētījuma ilgums > 3 gadi), kuros salīdzināja rosiglitazonu ar dažiem citiem reģistrētiem perorāliem pret diabētu līdzekļiem vai placebo, neapstiprināja vai izslēdza iespējamo sirds išēmijas risku. Kopumā pieejamie dati par sirds išēmijas risku ir nepārliciecināmi.

⁴ Ilgstoši pētījumi liecina par palielinātu kaulu lūzumu sastopamību pacientiem, īpaši sievietēm, kas lieto rosiglitazonu. Monoterapijas pētījumā sastopamība sievietēm, kas lietoja rosiglitazonu, bija 9,3% (2,7 pacientēm uz 100 pacientgadiem), salīdzinot ar 5,1% (1,5 pacientēm uz 100 pacientgadiem) pacientēm, kas lietoja metformīnu, vai 3,5% (1,3 pacientēm uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kas lietoja glibenklamīdu. Citā ilgstošā pētījumā kaulu lūzumu sastopamība kombinētas rosiglitazona grupas pacientiem, salīdzinot ar aktīvu kontrolgrupu, bija palielināta [8,3% pret 5,3%, riska attiecība 1,57 (95% TI 1,26 – 1,97)]. Lūzumu risks sievietēm, salīdzinot ar kontrolgrupu [11,5% pret 6,3%, riska attiecība 1,82 (95% TI 1,37 – 2,41)], bija lielāks nekā vīriešiem, salīdzinot ar kontrolgrupu [5,3% pret 4,3%, riska attiecība 1,23 (95% TI 0,85 – 1,77)]. Nepieciešami papildu dati, lai noskaidrotu, vai pēc ilgāka novērošanas perioda vīriešiem lūzumu risks ir palielināts. Lielākā daļa lūzumu bija augšējās ekstremitātēs un apakšējo ekstremitāšu distālā daļā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dubultaklos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, bija tikpat bieži kā, lietojot placebo (0,2%), bet mazāka nekā aktīvo vielu salīdzinājuma grupā (0,5% metformīns /sulfonilurīnviela). Visu ar aknām un žults sistēmu saistīto blakusparādību biežums jebkurā terapijas grupā bija < 1,5%, un tas bija līdzīgs kā placebo.

Pēcreģistrācijas dati

Papildus blakusparādībām, kas iegūtas no klīnisko pētījumu datiem, 2. tabulā sniegtas blakusparādības, kas noteiktas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Blakusparādību biežums definēts kā: reti $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$ un ļoti reti $< 1/10\,000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus.

2.tabula. Rosiglitazona blakusparādību, kas noteiktas no pēcreģistrācijas datiem, biežums

Blakusparādības	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Strauja un pārmērīga ķermeņa masas palielināšanās	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi (skatīt „Ādas un zemādas audu bojājumi”)	
Anafilaktiskās reakcijas	Ļoti reti
Acu bojājumi	
Makulāra tūska	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
Sastrēguma sirds slimība/plaušu tūska	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi, ko primāri apstiprina paaugstināts aknu fermentu līmenis ⁵	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi (skatīt „Imūnās sistēmas traucējumi”)	
Angioneirotiskā tūska	Ļoti reti
Ādas reakcijas (piemēram, nātrene, nieze, izsitumi)	Ļoti reti

⁵Ziņots par retiem aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās un hepatocelulāras disfunkcijas gadījumiem. Ziņots par ļoti retiem letāliem gadījumiem.

Glimepirīds

Klīnisko pētījumu dati un pēcreģistrācijas dati

3. tabula atspoguļo blakusparādības atbilstoši sistēmu orgānu grupu un biežuma iedalījumam, pamatojoties uz pieredzi par glimepirīdu un citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem. Blakusparādību rašanās biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

3.tabula. Glimepirīda blakusparādību rašanās biežums, kas noteikts no klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas datiem

Blakusparādība	Biežums
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	
agranulocitoze	Reti
granulocitopēnija	Reti
pancitopēnija	Reti
hemolītiskā anēmija	Reti
trombocitopēnija	Reti
leikopēnija	Reti
eritrocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi⁶	
alerģisks vaskulīts	Ļoti reti
paaugstinātas jutības reakcijas ⁷	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hipoglikēmija ⁸	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
vemšana	Ļoti reti
caureja	Ļoti reti
slikta dūša	Ļoti reti
vēdera uzpūšanās	Ļoti reti
sāpes vēderā	Ļoti reti
nepatīkama sajūta vēderā	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi⁹	
Hepatīts ¹⁰	Ļoti reti
aknu darbības traucējumi (piemēram, ar holestāzi un dzelti)	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi¹¹	
ādas paaugstināta jutība pret gaismu	Ļoti reti
Izmeklējumi	
nātrija līmeņa pazemināšanās serumā	Ļoti reti

⁶ Ir iespējama krustotā alerģija ar sulfonilurīnvielas preparātiem, sulfonamīdiem vai radniecīgām vielām

⁷ Viegla paaugstināta jutības reakcija var izvērsties par smagām reakcijām ar aizdusu, asinsspiediena pazemināšanos un dažreiz – šoku.

⁸ Pamatojoties uz to, kas ir zināms par citiem sulfonilurīnvielas preparātiem, hipoglikēmija var būt ilgstoša. Retos gadījumos hipoglikēmiskas reakcijas var rasties uzreiz, var būt smagas, un ne vienmēr tās ir viegli koriģēt.

⁹ Var paaugstināties aknu enzīmu aktivitāte.

¹⁰ Hepatīts var progresēt līdz aknu mazspējai.

¹¹ Var rasties paaugstināta jutības ādas reakcijas – nieze, izsitumi un nātrene.

Var rasties pārejoši redzes traucējumi, sevišķi terapijas sākumā, sakarā ar glikozes līmeņa pārmaiņām asinīs

4.9 Pārdozēšana

Nav pieejami dati par AVAGLIM pārdozēšanu.

Pieejamie dati par rosiglitazona pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežoti. Klīniskajos pētījumos brīvprātīgajiem rosiglitazona vienreizējās perorālās devas bija līdz pat 20 mg, un tās tika panestas labi.

Sulfonilurīnvielas preparātu, tai skaitā glimepirīda pārdozēšana var izraisīt smagu, dzīvībai bīstamu hipoglikēmiju, kas ilgst 12 – 72 stundas un var atjaunoties pēc šķietamas atveseļošanās. Simptomi var aizkavēties līdz pat 24 stundām pēc zāļu ieņemšanas. Ja nepieciešams, jāapsver iespējamā hospitalizācija.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Rosiglitazons un glimepirīds ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc nav gaidāms, ka tos varētu izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATĶ kods: A10BD04

AVAGLIM sastāvā ir kombinēti divi pretdiabēta līdzekļi ar papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: rosiglitazona maleāts – tiazolidīndionu grupas pārstāvis, un glimepirīds – sulfonilurīnvielas grupas pārstāvis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet sulfonilurīnviela galvenokārt darbojas, stimulējot insulīna atbrīvošanos no funkcionējošām aizkuņģa dziedzera β šūnām. Pētījumā, salīdzinot AVAGLIM ar rosiglitazona vai glimepirīda monoterapiju, tika pierādīts, ka fiksēto devu kombinācija daudz labāk kontrolē glikēmiju nekā monoterapija. Netika novērota jauna atrade attiecībā uz drošību. Klīniskā pētījuma programmā, kurā tika izmantota šī fiksēto devu kombinācija, salīdzināja tikai rosiglitazonu un glimepirīdu ar glimepirīda monoterapiju, bet ne ar citu sulfonilurīnvielas preparātu monoterapiju.

Rosiglitazons

Rosiglitazons ir selektīvs PPAR γ (peroksisomālie proliferatoru aktivētie gamma receptori) nukleāro receptoru agonists, tiazolidīndionu grupas hipoglikemizējošs līdzeklis. Tas samazina glikēmiju, samazinot taukaudu, skeleta muskuļu un aknu insulīnrezistenci.

Rosiglitazona hipoglikemizējošā aktivitāte pierādīta daudzos 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļos. Bez tam 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļos pierādīts, ka rosiglitazons saglabā beta šūnu funkciju, par ko liecina aizkuņģa dziedzera saliņu masas un insulīna daudzuma palielināšanās, un aizkavē manifestās hiperglikēmijas attīstīšanos. Žurkām un pelēm rosiglitazons nestimulēja aizkuņģa dziedzera insulīna sekrēciju un neizraisīja hipoglikēmiju. Galvenais metabolīts (parahidroksisulfāts) ar izteiktu afinitāti pret šķīstošo cilvēka PPAR γ uzrādīja relatīvi augstu aktivitāti glikozes tolerances testā adipozām pelēm. Šī novērojuma klīniskā nozīme pilnīgi nav noskaidrota.

Klīniskos pētījumos novērotais rosiglitazona glikozes līmeni pazeminošais efekts iestājās pakāpeniski, maksimālā glikozes līmeņa pazemināšanās plazmā tukšā dūšā (*FPG-fasting plasma glucose*) notiek aptuveni pēc 8 terapijas nedēļām. Glikēmijas kontroles uzlabošanās ir saistīta ar glikozes līmeņa pazemināšanos gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Rosiglitazona lietošana bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos. Preparāta darbības mehānisma pētījumos tika konstatēts, ka ķermeņa masas palielināšanos galvenokārt rada zemādas tauku daudzuma pieaugums ar viscerālo un intrahepatisko tauku daudzuma samazināšanos.

Saskaņā ar darbības mehānismu, rosiglitazons samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera β šūnu funkciju. Uzlabotā glikēmijas kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem rosiglitazonu divkārtšā perorāla terapija ar sulfonilurīnvielu vai metformīnu radīja papildinošu efektu uz glikozes līmeņa kontroli 2.tipa cukura diabēta slimniekiem.

Pētījumos, kuru maksimālais ilgums bija 3 gadi, rosiglitazonu dodot vienreiz vai divreiz dienā, divkārtšā perorālā terapijā kombinācijā ar metformīnu, novēroja ilgstošu glikēmijas kontroles uzlabošanu (FPG un HbA1c). Izteiktāka glikozes līmeni pazeminošā ietekme novērota adipoziem pacientiem. Rezultējošs pētījums ar rosiglitazonu nav veikts, tāpēc ilgtermiņa ieguvums, kas saistīts ar uzlaboto glikēmijas kontroli, nav pierādīts.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) bija daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums ar 4 – 6 gadu ārstēšanas ilgumu (vidējais ilgums – 4 gadi), kurā rosiglitazonu 4 – 8 mg dienas devā salīdzināja ar metformīnu (500 mg – 2000 mg dienā) un glibenklamīdu (2,5 – 15 mg dienā) 4351 ar zālēm iepriekš neārstētam pacientam ar nesen diagnosticētu (≤ 3 gadi) 2. tipa diabētu. Ārstēšana ar rosiglitazonu pētījuma laikā (līdz 72 ārstēšanas mēnešiem) nozīmīgi samazināja neveiksmīgas monoterapijas risku (FPG $> 10,0$ mmol/l) par 63%, salīdzinot ar glibenklamīdu (riskā koeficients 0,37, TI 0,30 – 0,45), un par 32%, salīdzinot ar metformīnu (riskā koeficients 0,68, TI 0,55 – 0,85). Tas nozīmē kumulatīvo neveiksmīgas terapijas sastopamību 10,3% ar rosiglitazonu, 14,8% ar metformīnu un 23,3% ar glibenklamīdu ārstētajiem pacientiem. Kopumā 43%, 47% un 42% pacientu attiecīgi rosiglitazona, glibenklamīda un metformīna grupā izstājās citu iemeslu, nevis neveiksmīgas monoterapijas, dēļ. Šo novērojumu ietekme uz slimības progresēšanu vai uz mikrovaskulāriem vai makrovaskulāriem iznākumiem nav noskaidrota (skatīt apakšpunktu 4.8). Šajā pētījumā novērotās blakusparādības atbilda jau zināmajam katra terapijas veida blakusparādību raksturojumam, arī pastāvīgā ķermeņa masas palielināšanās rosiglitazona lietošanas gadījumā. Papildus tika konstatēti biežāki kaulu lūzumi sievietēm, kuras lietoja rosiglitazonu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) pētījums bija liels (4447 pacienti), atklāts, prospektīvs, kontrolēts pētījums (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi), kurā pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas nepietiekami kontrolēti ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas preparātu, tika randomizēti, lai papildus saņemtu rosiglitazonu vai metformīnu, vai sulfonilurīnvielas preparātu. Vidējais slimošanas ilgums ar cukura diabētu šiem pacientiem bija apmēram 7 gadi. Izskatītais primārais mērķa parametrs bija hospitalizācija kardiovaskulāra traucējuma dēļ (arī hospitalizācija sirds mazspējas dēļ) vai kardiovaskulāra nāve. Vidējās devas randomizētās ārstēšanas beigās norādītas turpmāk tabulā:

Randomizētā ārstēšana†	Vidējā (SN) deva randomizētās ārstēšanas beigās
Rosiglitazons (vai nu sulfonilurīnvielas preparāts vai metformīns)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurīnvielas preparāts (pamatā metformīns)	
Glimepirīds*	3,6 (1,8) mg
Metformīns (pamatā sulfonilurīnvielas preparāts)	1995,5 (682,6) mg

*Līdzīgas relatīvās efektīvās devas (t.i., apmēram puse no maksimālās devas) citiem sulfonilurīnvielas preparātiem (glibenklamīdam un gliklazīdam).

† Pacienti, kas saņēma randomizējot noteikto ārstēšanu kombinācijā ar atbilstošu pamatārstēšanu, un ar novērtējamajiem datiem.

Izskatītā primārā mērķa parametra gadījumu skaita atšķirību rosiglitazona lietotājiem (321/2220), salīdzinot ar aktīvo kontrolgrupu (323/2227), nenovēroja (RK 0,99, TI 0,85 - 1,16), sasniedzot iepriekš noteikto līdzvērtīguma kritēriju 1,20 (līdzvērtīguma $p = 0,02$). RK un TI galvenajiem sekundārajiem

mērķa parametriem bija šāds: jebkāda cēloņa izraisīta nāve (RK 0,86, TI 0,68 - 1,08), *MACE* (*Major Adverse Cardiac Events* – smagas kardioloģiskas blakusparādības: kardiovaskulāra nāve, akūts miokarda infarkts, insults) (RK 0,93, TI 0,74 - 1,15), kardiovaskulāra nāve (RK 0,84, TI 0,59 - 1,18), akūts miokarda infarkts (RK 1,14, TI 0,80 - 1,63) un insults (RK 0,72, TI 0,49 - 1,06). Apakšpētījumā pēc 18 mēnešiem, pievienojot rosiglitazonu, terapija ar divām zālēm HbA1c samazināja ne sliktāk kā sulfonilurīnvielas preparāta un metformīna kombinācija. Nobeiguma analīzē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja koriģētu HbA1c vidējo samazināšanos no sākotnējā lieluma par 0,14% pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus metformīnam, salīdzinot ar palielināšanos par 0,17% pacientiem, kas lietoja sulfonilurīnvielas preparātu papildus metformīnam (ārstēšanas atšķirības $p < 0,0001$). Koriģētu HbA1c vidējo samazināšanos par 0,24% novēroja pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus sulfonilurīnvielas preparātam, salīdzinot ar HbA1c samazināšanos par 0,10% pacientiem, kas lietoja metformīnu papildus sulfonilurīnvielas preparātam (ārstēšanas atšķirības $p = 0,0083$). Rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām, salīdzinot ar aktīvu kontrolgrupu, bija nozīmīgi lielāks sirds mazspējas (letālas un neletālas) (RK 2,10, TI 1,35 - 3,27) un kaulu lūzumu (risika attiecība 1,57, TI 1,26 - 1,97) sastopamības biežums (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Kardiovaskulārā novērošana tika pārtraukta pavisam 564 pacientiem, kas veidoja 12,3% rosiglitazonu lietojošu pacientu un 13% kontrolgrupas pacientu; radot 7,2% pacientgadu zaudējumu kardiovaskulāru gadījumu novērošanā un 2,0% pacientgadu zaudējumu jebkāda cēloņa izraisītas mirstības novērošanā.

Glimepirīds

Glimepirīds ir perorāli lietojama aktīva viela ar hipoglikemizējošu darbību, kas pieder sulfonilurīnvielas grupai. To var lietot insulīnneatkarīga cukura diabēta gadījumā. Glimepirīds galvenokārt darbojas, stimulējot insulīna atbrīvošanos no aizkuņģa dziedzera beta šūnām. Tāpat kā citiem sulfonilurīnvielas preparātiem, šī darbība balstās uz aizkuņģa dziedzera beta šūnu reaktivitātes uzlabošanu pret fizioloģisko glikozes stimulāciju. Turklāt šķiet, ka glimepirīdam piemīt izteikti ekstrapankreatiski efekti, kas tiek piedēvēti arī citiem sulfonilurīnvielas preparātiem.

Sulfonilurīnviela regulē insulīna sekrēciju, slēdzot ATF atkarīgos kālija kanālus beta šūnas membrānā. Kālija kanālu slēgšanās izraisa beta šūnas depolarizāciju, kā rezultātā atveras kalcija kanāli – pastiprinās kalcija ieplūšana šūnā. Tas izraisa insulīna atbrīvošanos eksocitozes ceļā.

Glimepirīds augstā pakāpē saistās ar beta šūnu membrānas proteīniem, kas ir saistīti ar ATF jutīgajiem kālija kanāliem, bet kas atšķiras no sulfonilurīnvielas parastās saistīšanas vietas.

Pie ekstrapankreatiskajiem efektiem pieder uzlabota perifēro audu jutība pret insulīnu un samazināta insulīna uzsūkšana aknās.

Glimepirīds ļoti ātri palielina aktīvo glikozes transporta molekulu skaitu muskuļu un tauku šūnu plazmatiskajās membrānās, kā rezultātā tiek stimulēta glikozes uzsūkšana.

Glimepirīds paaugstina glikozil-fosfatidilinozitola specifiskās fosfolipāzes C aktivitāti, kas var būt saistīts ar zāļu inducēto lipoģenēzi un glikoģenēzi izolētās tauku un muskuļu šūnās. Glimepirīds kavē glikozes producēšanu aknās, palielinot fruktozes-2,6-bisfosfāta intracelulāro koncentrāciju, kas savukārt inhibē glikoneoģenēzi.

Minimālā efektīvā perorālā deva ir apmēram 0,6 mg. Glimepirīda iedarbība ir atkarīga no devas un atjaunojama. Fizioloģiskā reakcija uz akūtu fizisku slodzi, insulīna sekrēcijas samazināšanās saglabājas glimepirīda terapijas laikā.

Tas, vai zāles tika lietotas 30 minūtes pirms vai tieši pirms ēdienreizes, neradīja būtisku atšķirību zāļu iedarbībā. Diabēta slimniekiem labu vielmaiņas kontroli 24 stundu laikā var panākt, lietojot vienu devu dienā.

Kaut gan glimepirīda hidroksi-metabolīts izraisīja nelielu, taču nozīmīgu glikozes līmeņa pazemināšanos serumā, tā tiek uzskaitīta tikai par niecīgu daļu no kopējās zāļu iedarbības.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

AVAGLIM

Vienreizējas perorālas glimepirīda devas 14 veseliem pieaugušiem cilvēkiem neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz rosiglitazona farmakokinētiku stabilizētā stāvoklī. Netika novērota glimepirīda AUC un $C_{\max}$ klīniski nozīmīga samazināšanās pēc atkārotām rosiglitazona devām, ko 8 dienas deva veseliem pieaugušiem cilvēkiem.

Bioekvivalences pētījumā, lietojot zāles tukšā dūšā, rosiglitazona AUC un $C_{\max}$ un glimepirīda AUC pēc 4 mg/4 mg kombinācijas tabletes vienreizējas devas bija bioekivalenti vienlaikus lietotam 4 mg rosiglitazona un 4 mg glimepirīda.

Pēc ēšanās cilvēkiem rosiglitazona-glimepirīda 4 mg/4 mg kombinācijas uzsūkšanās ātrums un apjoms bija ekvivalenti vienlaikus lietotam 4 mg rosiglitazona un 4 mg glimepirīda. 4 mg/4 mg kombinācijas lietošana kopā ar uzturu izraisīja glimepirīda iedarbības pastiprināšanos salīdzinājumā ar to, kas tika novērota tukšā dūšā. Glimepirīda AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} un $C_{\max}$ caurmērā palielinājās attiecīgi par 30%, 19% un 55%. Rosiglitazonam $C_{\max}$ vērtības samazinājās apmēram par 32%, lietojot kopā ar uzturu.

Glimepirīda AUC un $C_{\max}$ palielinājās devai proporcionālā veidā pēc rosiglitazona-glimepirīda 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg un 4 mg/4 mg lietošanas.

Turpmākie apgalvojumi atspoguļo AVAGLIM atsevišķo sastāvdaļu farmakokinētiskās īpašības.

Rosiglitazons

Uzsūkšanās

Rosiglitazona absolūtā biopieejamība pēc 4 vai 8 mg perorālas devas ir aptuveni 99%. Maksimālā rosiglitazona koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 1 stundu pēc devas ieņemšanas. Terapeitisko devu robežās koncentrācija plazmā ir aptuveni proporcionāla devai.

Rosiglitazona lietošana kopā ar ēdienu nemainīja kopējo medikamenta iedarbību (AUC), lai gan, salīdzinot ar medikamenta lietošanu tukšā dūšā, tika novērota neliela $C_{\max}$ samazināšanās (apmēram par 20-28%) un $t_{\max}$ aizkavēšanās (apmēram 1,75 stundas). Šīs nelielās izmaiņas nav klīniski nozīmīgas, tāpēc rosiglitazonu nav nepieciešams ordinēt kādā īpašā laikā attiecībā pret ēdienreizēm. Rosiglitazona uzsūkšanos neietekmē kuņģa pH paaugstināšanās.

Izplatīšanās

Rosiglitazona izplatīšanās tilpums veseliem brīvprātīgajiem ir aptuveni 14 l. Rosiglitazona saistība ar plazmas olbaltumvielām ir augsta (aptuveni 99,8%), un to neietekmē koncentrācija vai vecums. Galvenā metabolīta (parahidroksisulfāta) saistīšanās ar olbaltumvielām ir ļoti augsta (>99,99%).

Metabolisms

Rosiglitazona metabolisms ir plašs, nepārveidotā formā medikaments neizdalās. Galvenie metabolisma ceļi ir N - demetilēšana un hidroksilēšana, kam seko konjugēšana ar sulfātu un glikuronskābi. Nav pilnībā noskaidrots, vai galvenajam metabolītam (parahidroksisulfātam) ir nozīme rosiglitazona kopējā antihiperglikēmiskajā aktivitātē cilvēka organismā, un nav iespējams izslēgt metabolīta ietekmi. Tomēr tas nerada šaubas par preparāta drošību attiecībā uz mērķgrupu vai īpašām pacientu grupām, jo aknu darbības traucējumi ir kontrindikācija medikamenta lietošanai, un III fāzes klīniskos pētījumos bija iekļauts ievērojams skaits vecāka gadagājuma pacientu un pacienti ar viegliem vai vidēji izteiktiem nieru darbības traucējumiem.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka rosiglitazonu metabolizē galvenokārt CYP2C8 un tikai nelielā mērā CYP2C9.

Tā kā rosiglitazons *in vitro* būtiski neinhibē CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vai 4A, ir maza iespēja, ka radīsies metabolisma izraisīta būtiska mijiedarbība ar vielām, kuras metabolizē šie P450 enzīmi. Rosiglitazons *in vitro* mēreni inhibē CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) un nedaudz inhibē CYP2C9 (IC_{50}

50 μ M) (skatīt apakšpunktu 4.5). *In vivo* mijiedarbības pētījums ar varfarīnu liecināja, ka *in vivo* nenotiek rosiglitazona mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem.

Eliminācija

Rosiglitazona kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 3 l/stundā, un rosiglitazona terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 - 4 stundas. Nav novērota rosiglitazona negaidīta kumulācija, lietojot to vienreiz vai divreiz dienā. Ekskrēcija notiek galvenokārt ar urīnu, šādi izdalās apmēram 2/3 devas, bet ar izkārnījumiem izdalās aptuveni 25% devas. Ar urīnu vai izkārnījumiem neizmainīta aktīvā viela netiek izdalīta. Terminālais radioaktivitātes eliminācijas pusperiods ir gandrīz 130 stundas, tas norāda, ka metabolītu eliminācija ir ļoti lēna. Pēc atkārtotām devām iespējama metabolītu kumulācija plazmā, sevišķi galvenajam metabolītam (parahidroksisulfātam), kam ir paredzama 8-kārtīga kumulācija.

Glimepirīds

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas glimepirīds pilnībā (100%) uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Pētījumos ar vienreizējām perorālām devām veselīgiem cilvēkiem un ar vairākkārtējām perorālām devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika konstatēta glimepirīda izteikta absorbcija 1 stundas laikā pēc lietošanas un $C_{\max}$ apmēram pēc 2,5 stundām. Pastāv lineāra saistība starp $C_{\max}$ un AUC.

Izplatīšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas veselīgiem cilvēkiem izplatīšanās tilpums bija 8,8 l (113 ml/kg), un kopējais organisma klīrenss bija 47,8 ml/min. Saistīšanās ar proteīniem bija lielāka nekā 99,5%.

Metabolisms

Glimepirīds pēc intravenozas vai perorālas ievadīšanas pilnībā metabolizējas oksidatīvās biotransformācijas ceļā. Galvenie metabolīti ir cikloheksilhidroksimetil-atvasinājums (M1) un karboksil-atvasinājums (M2). Ir konstatēts, ka CYP2C9 ir iesaistīts glimepirīda biotransformācijā par M1. Pēc tam M1 viena vai vairāku citosolisko enzīmu ietekmē metabolizējas par M2. M1, bet ne M2 piemīt 1/3 no farmakoloģiskās aktivitātes, salīdzinot ar sākotnējo savienojumu dzīvnieku modeļos M1 hipoglikemizējošās darbības klīniskais nozīmīgums nav skaidrs.

Eliminācija

Glimepirīda eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 – 8 stundas. Perorāli ieņemot 14 C-glimepirīdu, apmēram 60% no kopējās radioaktivitātes tika konstatēti urīnā pēc 7 dienām, un M1 (galvenokārt) un M2 sastādīja 80 – 90% no tā, kas bija nokļuvis urīnā. Apmēram 40% no kopējās radioaktivitātes tika konstatēti fecēs, un M1 un M2 (galvenokārt) sastādīja apmēram 70% no tā, kas bija nokļuvis fecēs. Sākotnējās zāles netika konstatētas urīnā vai fecēs. Pēc intravenozas ievadīšanas pacientiem netika novērota glimepirīda vai tā M1 metabolīta nozīmīga biliārā ekskrēcija.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums: kopējā populācijas farmakokinētiskajā analīzē nebija ievērojamas rosiglitazona vai glimepirīda farmakokinētikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

Vecāka gadagājuma cilvēki: kopējā populācijas farmakokinētiskajā analīzē netika konstatēts, ka vecums būtiski ietekmētu rosiglitazona vai glimepirīda farmakokinētiku.

Aknu funkciju traucējumi: Pēc rosiglitazona terapijas aknu cirozes slimniekiem ar mērenu (*Child-Pugh B*) aknu mazspēju nesaistītā $C_{\max}$ un AUC bija 2 un 3 reizes lielāki nekā pacientiem bez aknu patoloģijas. Variabilitāte starp pacientiem bija augsta, nesaistītā AUC lielums atsevišķiem pacientiem atšķīrās 7 reizes. Nav veikti atbilstoši glimepirīda farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem ar aknu funkciju traucējumiem. Tādēļ AVAGLIM nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību. Nav datu par glimepirīda lietošanu pacientiem, kuri saņem dialīzi (skatīt apakšpunktu 4.3).

Vairākkārtēju devu titrēšanas pētījumā ar glimepirīdu tika veikts 16 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nieru darbības traucējumiem, izmantojot devas diapazonā no 1 līdz 8 mg dienā trīs mēnešus tika konstatēts, ka visiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 22 ml/min, bija adekvāta glikozes līmeņa kontrole, lietojot devu tikai 1 mg dienā (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ar kombinēto preparātu AVAGLIM nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem. Sekojošie dati ir konstatēti pētījumos, kas tika veikti atsevišķi ar rosiglitazonu vai glimepirīdu.

Rosiglitazons

Nevēlamie efekti ar iespējamu klīnisku nozīmi, ko novēroja pētījumos ar dzīvniekiem, bija sekojoši: plazmas tilpuma palielināšanās ar sarkano asins šūnu skaita samazināšanos un sirds masas palielināšanās. Tika novērota arī aknu masas palielināšanās, ALAT aktivitātes palielināšanās plazmā (tikai suņiem), taukaudu masas palielināšanās. Līdzīgi efekti jau agrāk tika novēroti ar citiem tiazolidīndioniem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēts, ka rosiglitazona ievadīšana žurkām vidējā/vēlīnā grūtniecības periodā bija saistīta ar augļa nāvi un aizkavētu augļa attīstību. Bez tam rosiglitazons nomāca estradiola un progesterona sintēzi olnīcās un pazemināja šo hormonu līmeni plazmā, ietekmējot meklēšanās/menstruālo ciklu un fertilitāti (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ģimenes adenomatozās polipozes izpētes dzīvnieku modelī rosiglitazona ievadīšana devā, kas 200 reizes pārsniedza farmakoloģiski aktīvo devu, palielināja audzēju skaitu resnajā zarnā. Šīs atrades nozīme nav zināma. Tomēr rosiglitazons sekmēja diferenciāciju un mutagēno pārmaiņu atgriezeniskumu cilvēka resnās zarnas šūnās *in vitro*. Bez tam rosiglitazons nebija genotoksisks *in vivo* un *in vitro* genotoksicitātes pētījumos, un pētījumos ar 2 sugu grauzējiem visā to dzīves garumā nebija resnās zarnas audzēju pazīmju.

Glimepirīds

Preklīniskie efekti tika novēroti tikai devām kas, kā tika uzskatīts, pietiekami pārsniedza maksimālo devu cilvēkiem, kas liecināja par niecīgu nozīmi attiecībā uz klīnisko lietošanu vai arī radās sakarā ar vielas farmakodinamisko ietekmi (hipoglikēmija). Tas pamatojās uz drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un fertilitātes standarta pētījumiem. Embrio-fetālās attīstības, pre- un postnatālās attīstības pētījumos tika atklātas iedzimtas acu patoloģijas, kaulu anomālijas, aborti un pastiprināts augļa bojāejas biežums.

Reprodukcijas toksicitātes pētījumu atrade var būt saistīta ar glimepirīda farmakodinamisko darbību. Glimepirīds tiek izvadīts ar pienu žurkām laktācijas periodā. Lielas devas, kas tika dotas žurku mātiņām, izraisa hipoglikēmiju zīdāmajiem žurku mazuļiem (skatīt apakšpunktu 4.6).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

4/4

Tabletes kodols:

Nātrija cietes glikolāts, A tips

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PVDH/alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 56, 84 vai 112 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/349/001-004

EU/1/06/349/009

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2006. gada 27. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVAGLIM 8 mg/4 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 8 mg rosiglitazona (*rosiglitazone*), un 4 mg glimepirīda (*glimepiride*).

Palīgviela

- satur laktozi (apmēram 235 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Sarkana, abpusēji izliekta, noapaļota trīsstūrveida tablete ar simbolu “gsk” vienā pusē un “8/4” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

AVAGLIM ir indicēts 2. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai, kuriem nav iespējams sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli ar sulfonilurīnvielas monoterapiju optimālā devā un kuriem metformīns ir nepiemērots kontrindikāciju vai nepanesības dēļ.

4.2 Devas un lietošanas veids

AVAGLIM terapija jāpielāgo katram pacientam individuāli. Pirms tiek uzsākta terapija ar AVAGLIM, jāveic atbilstoša klīniskā izmeklēšana, lai novērtētu pacientam hipoglikēmijas attīstības risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

AVAGLIM jālieto vienreiz dienā īsi pirms maltītes vai tās laikā (parasti tā ir pirmā lielākā maltīte dienā). Ja aizmirstas ieņemt devu, nākamā deva nav jāpalielina.

Pacientiem, kuru stāvoklis ir nepietiekami kontrolēts ar glimepirīda monoterapiju (tipiski – 4 mg). Jāapsver vienlaicīgas lietošanas iespēja, pirms pacients pāriet uz AVAGLIM. Ja tas atbilst slimnieka klīniskajam stāvoklim, var arī apsvērt tiešu pāreju no glimepirīda monoterapijas uz AVAGLIM. Sākusdeva ir 4 mg rosiglitazona dienā plus 4 mg glimepirīda dienā (dodot vienu tableti AVAGLIM 4 mg/4 mg).

Pacientiem, kuriem nav iespējams sasniegt glikēmijas kontroli ar vismaz pusi no cita sulfonilurīnvielas preparāta monoterapijas maksimālās devas (izņemot hlorpropamīdu, skatīt apakšpunktu 4.4). 4 mg rosiglitazona jālieto vienlaikus ar jau lietoto sulfonilurīnvielas preparāta devu. Ja, lietojot šīs devas, glikēmijas kontrole ir stabila, var sākt lietot AVAGLIM sākusdevu 4 mg rosiglitazona/ 4 mg glimepirīda vienreiz dienā.

AVAGLIM var lietot, lai aizvietotu vienlaikus lietotu sulfonilurīnvielas un rosiglitazona divkāršā perorālā terapijā noteiktas devas, ar nosacījumu, ka pacientam ir sasniegta vismaz puse no maksimālās sulfonilurīnvielas devas.

Ja nepieciešams, pēc 8 nedēļām rosiglitazona komponenta devu var palielināt. Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 8 mg rosiglitazona/4 mg glimepirīda (lietojot vienu AVAGLIM 8 mg/4 mg tableti vienreiz dienā). Rosiglitazona komponenta palielināšana līdz 8 mg dienā jāveic piesardzīgi, pēc klīniskā stāvokļa novērtēšanas, lai izvērtētu ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību attīstības risku pacientam (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Ja rodas hipoglikēmijas simptomi, pacientam jāatgriežas pie vienlaicīgās terapijas un atbilstoši jāpielāgo glimepirīda deva.

Vecāka gadagājuma pacienti

Iespējamās pavājinātās nieru darbības dēļ AVAGLIM terapijas uzsākšana un uzturēšana vecāka gadagājuma pacientiem jāveic stingrā medicīnu uzraudzībā sakarā ar pastiprināto jutību pret hipoglikēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Viegli vai mēreni nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min):

- Pacientiem, kuri pāriet uz AVAGLIM no sulfonilurīnvielas terapijas (izņemot glimepirīdu), var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt apakšpunktu 4.4). Ieteicama atbilstoša kontrole. AVAGLIM ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min, skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

AVAGLIM ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Bērni un pusaudži

AVAGLIM nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par tā drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

AVAGLIM lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu, glimepirīdu, citiem sulfonilurīnvielas preparātiem vai sulfonamīdiem vai pret kādu no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (I-IV stadija pēc NYHA klasifikācijas)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- aknu darbības traucējumiem
- smagiem nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min (ieskaitot hemodialīzi)
- insulīnatkarīgu diabētu
- diabētisku ketoacidozi vai diabētisku komu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

AVAGLIM nav indicēts lietošanai kombinācijā ar metformīnu, tādēļ to nedrīkst lietot diabēta trīskāršā perorālā terapijā.

Turpmākie apgalvojumi attiecas uz AVAGLIM vai uz divām atsevišķajām aktīvajām vielām (rosiglitazonu un glimepirīdu).

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem AVAGLIM, var būt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem, kuriem ir nostiprināta rosiglitazona un hlorpropamīda vienlaicīga terapija, nav ieteicams pāriet uz AVAGLIM, jo hlorpropamīdam ir garš eliminācijas pusperiods, kas var paaugstināt hipoglikēmijas risku. Ja pastāv hipoglikēmijas riska faktori (ieskaitot nieru mazspēju, mazu ķermeņa masu, barošanas traucējumus, citu zāļu vienlaicīgu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.5))

vai pacienta dzīves veida maiņu), var būt nepieciešams atgriezties pie vienlaicīgās terapijas un samazināt gļimepirīda devu. Stresa situācijās (piem., trauma, operācija, infekcijas) jāapsver iespēja pāriet uz insulīnu.

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Tiazolidīndioni var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pastiprināt vai veicināt sastrēguma sirds mazspējas pazīmes vai simptomus. Rosiglitazons var izraisīt no devas atkarīgu šķidruma aizturi. Iespējamais šķidruma aiztures ieguldījums svara pieaugumā jāizvērtē individuāli, jo par strauju un pārmērīgu svara pieaugumu ļoti retos gadījumos ziņots kā par šķidruma aiztures pazīmi. Jāvēro visi pacienti, it īpaši tie, kas vienlaikus saņem insulīna terapiju, kuriem ir sirds mazspējas risks vai samazināta sirds rezerve, vai nerodas ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību pazīmes vai simptomi, tai skaitā svara pieaugums vai sirds mazspēja. Rosiglitazona lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; arī par tūsku un sirds mazspēju biežāk ziņots vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju. Piesardzība jāievēro, lietojot zāles par 75 gadiem vecākiem pacientiem, jo klīniskā pieredze šajā pacientu grupā ir ierobežota. NSPL un rosiglitazona lietošana ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā, tāpēc vienlaicīga to lietošana var palielināt tūska veidošanās risku.

Kombinācija ar insulīnu

Klīniskos pētījumos, lietojot rosiglitazonu kombinācijā ar insulīnu, novērota palielināta sirds mazspējas sastopamība. Gan insulīns, gan rosiglitazons ir saistīti ar šķidruma aizturi, to vienlaicīga lietošana var palielināt tūskas un išēmiskas sirds slimības risku. Insulīnu rosiglitazona terapijai drīkst pievienot tikai izņēmumam gadījumos un, veicot stingru uzraudzību.

Miokarda išēmija

42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analīze liecināja, ka ārstēšana ar rosiglitazonu var būt saistīta ar paaugstinātu miokarda išēmijas gadījumu risku. Tomēr kopumā par sirds išēmijas risku pieejamie dati nav pārliecinoši (skatīt apakšpunktu 4.8). Nav pietiekami daudz klīnisko pētījumu datu par pacientiem ar išēmisku sirds slimību un/vai perifēro artēriju slimību. Tādēļ piesardzības nolūkā šiem pacientiem rosiglitazona lietošana nav ieteicama, īpaši pacientiem ar miokarda išēmijas simptomiem.

Akūts koronārais sindroms (AKS)

Pacienti, kam rodas AKS, rosiglitazona kontrolētos klīniskos pētījumos nav pētīti. Ņemot vērā iespējamo sirds mazspējas attīstību šiem pacientiem, rosiglitazona terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar akūtiem koronāriem traucējumiem, un tā lietošana jāpārtrauc akūtas fāzes laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu funkciju novērošana

Pēcregistrācijas novērošanā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju, lietojot rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kam ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (ALAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms AVAGLIM terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar AVAGLIM nedrīkst uzsākt, ja pirms ārstēšanas aknu enzīmu aktivitāte ir paaugstināta (ALAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai novēro jebkādas citas aknu slimības pazīmes. Ja rosiglitazona terapijas laikā ALAT vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, aknu enzīmu līmeņa atkārtotu pārbaudi jāveic, cik ātri vien iespējams. Ja ALAT līmenis joprojām vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, terapija jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas simptomi, kas norāda uz aknu funkcijas traucējumiem, piemēram, slikta dūša bez skaidra iemesla, vemšana, sāpes vēderā, nespēks, ēstgribas zudums un/ vai tumšs urīns, ir jāpārbauda aknu enzīmi. Par to, vai pacientam turpināt terapiju ar AVAGLIM, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija jāpārtrauc.

Acu bojājumi

Tiazolidīndionu, tai skaitā rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par cukura diabēta izraisītas makulāras tūskas pirmreizēju sākšanos vai pasliktināšanos ar redzes asuma samazināšanos. Daudzi no šiem pacientiem vienlaikus ziņoja par perifēru tūsku. Nav noskaidrots, vai pastāv tieša saistība starp rosiglitazona lietošanu un makulāru tūsku, taču ārstējošajam ārstam jāpatur prātā makulāras tūskas attīstības iespējamība gadījumos, kad pacients ziņo par redzes asuma traucējumiem, un jāapsver atbilstoša oftalmoloģiska konsultācija.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min) var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 4.4). Ieteicama atbilstoša kontrole.

Anovulatoras sievietes premenopauzālā periodā

Klīniskajos pētījumos rosiglitazonu saņēma sievietes premenopauzālā periodā. Lai gan preklīniskajos pētījumos konstatēja hormonālā līdzsvara izmaiņas (skatīt apakšpunktu 5.3), nozīmīgas blakusparādības, kas saistītas ar menstruāliem traucējumiem, nenovēroja. Tā kā uzlabojas jutība pret insulīnu, pacientēm, kas ir anovulatoras sakarā ar insulīna rezistenci, var atjaunoties ovulācija. Tādēļ pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās risku (skatīt apakšpunktu 4.6).

Svara pieaugums

Rosiglitazona klīniskajos pētījumos novēroja no devas atkarīgu svara pieaugumu, kas bija lielāks, lietojot preparātu kombinācijā ar insulīnu, tāpēc rūpīgi jāseko ķermeņa svaram, ņemot vērā, ka tā pārmaiņas var būt saistītas ar šķidruma aizturi sirds mazspējas dēļ.

Asins ainas kontrole

Rosiglitazona terapija ir saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos kas atkarīga no devas. Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir zems hemoglobīna līmenis, ir paaugstināts anēmijas risks AVAGLIM terapijas laikā.

AVAGLIM terapijas laikā nepieciešams regulāri kontrolēt asins ainu (it īpaši leukocītus un trombocītus).

Ārstējot pacientus ar G-6-FD deficītu ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var rasties hemolītiska anēmija. Tā kā glimepirīds pieder pie sulfonilurīnvielas atvasinājumu grupas, pacientiem ar G-6-FD deficītu jāievēro piesardzība un jāapsver cita līdzekļa, nevis sulfonilurīnvielas atvasinājuma lietošana.

Kaulu bojājumi

Ilgstoši pētījumi liecina par palielinātu kaulu lūzumu biežumu pacientiem, īpaši sievietēm, kas lieto rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielākā daļa lūzumu bija augšējās ekstremitātēs un apakšējo ekstremitāšu distālā daļā. Sievietēm šis palielinātais biežums tika konstatēts pēc pirmā ārstēšanas gada un saglabājās ilgstošas ārstēšanas laikā. Veicot pacientu, īpaši sieviešu, kas tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Lietošana vienlaikus ar citām zālēm

Rosiglitazons jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai inducētāji (piem., rifampicīns). Glimepirīds jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C9 inhibitori (piem., flukonazols) vai inducētāji (skatīt apakšpunktu 4.5). Rūpīgi jāmonitorē glikēmijas kontrole. Jāapsver AVAGLIM devas pielāgošana rekomendēto devu spektrā vai diabēta terapijas maiņa.

Laktozes nepanesība

AVAGLIM tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst lietot pacienti ar retiem iedzimtiem galaktozes nepanesības traucējumiem, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav oficiālu mijiedarbības pētījumu ar AVAGLIM. Tomēr vienlaicīga aktīvo vielu lietošana pacientiem klīniskos pētījumos un plašā klīniskajā praksē nav izraisījusi nekādu negaidītu mijiedarbību. Turpmākie apgalvojumi atspoguļo informāciju, kas ir pieejama par atsevišķām aktīvajām vielām (rosiglitazonu un glimepirīdu).

Rosiglitazons

In vitro pētījumos konstatēja, ka rosiglitazonu galvenokārt metabolizē CYP2C8, un tikai nelielu daļu - CYP2C9.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem vai inhibitoriem nav gaidāma.

Rosiglitazona lietošana vienlaikus ar gemfibrozilu (CYP2C8 inhibitoru) izraisīja rosiglitazona koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Tā kā pastāv iespēja, ka palielināsies no devas atkarīgu blakusparādību risks, var būt nepieciešama rosiglitazona devas samazināšana. Jāapsver rūpīga glikēmijas kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona lietošana vienlaikus ar rifampicīnu (CYP2C8 inducētāju) par 66% samazināja rosiglitazona koncentrāciju plazmā. Nevar izslēgt, ka arī citi inducētāji (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) varētu ietekmēt rosiglitazona iedarbību. Var rasties nepieciešamība palielināt rosiglitazona devu. Jāapsver rūpīga glikēmijas kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona vienlaicīga lietošana ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem metformīnu, glimepirīdu, glibenklamīdu un akarbozi neizraisīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību.

Klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar digoksīnu, CYP2C9 substrātu varfarīnu, CYP3A4 substrātiem nifedipīnu, etinilestradiolu vai noretindronu pēc to vienlaicīgas lietošanas ar rosiglitazonu nenovēroja.

Glimepirīds

Ja glimepirīdu lieto vienlaikus ar noteikta veida citām zālēm, var nevēlami pastiprināties vai pavājināties glimepirīda hipoglikemizējošā darbība. Šī iemesla dēļ citas zāles drīkst lietot tikai ar ārsta ziņu (vai pēc receptes).

Glimepirīds metabolizējas citohroma P450 2C9 (CYP2C9) ietekmē. Ir zināms, ka tā metabolismu ietekmē CYP2C9 inducētāju (piem., rifampicīna) vai inhibitoru (piem., flukonazola) vienlaicīga lietošana.

Literatūrā atrodami *in vivo* mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina, ka glimepirīda AUC apmēram 2 reizes palielina flukonazols, viens no spēcīgākajiem CYP2C9 inhibitoriem.

Pamatojoties uz glimepirīda un citu sulfonilurīnvielas preparātu lietošanas pieredzi, jāmin sekojoša mijiedarbība.

Hipoglikemizējošās darbības pastiprināšanās un līdz ar to dažos gadījumos hipoglikēmija var rasties, ja lieto kādas no sekojošām zālēm, piemēram:

fenilbutazonu, azapropazonu un oksifenbutazonu, insulīnu un perorālos antidiabētiskos līdzekļus, metformīnu, salicilātus un p-aminosalicilskābi, anabolos steroīdus un vīrišķos dzimumhormonus, hloramfenikolu, kumarīna grupas antikoagulantus, fenfluramīnu, fibrātus,

sulfīnpirazonu, dažus ilgstošas darbības sulfonamīdus, tetraciklīnus, MAO inhibitorus, kvinolona grupas antibiotikas, probenecīdu, mikonazolu, pentoksifilīnu (lielas devas parenterāli), tritokvalīnu,

AKE inhibitorus,
fluoksetīnu,
allopurinolu,
simpatolītiskus līdzekļus,
ciklo-, tro- un ifosfamīdu,

flukonazolu.

Hipoglikemizējošās darbības pavājināšanās un līdz ar to paaugstināts cukura līmenis asinīs var rasties, ja lieto kādas no sekojošām zālēm, piemēram:

estrogēnus un progestagēnus,
salurētiskus līdzekļus, tiazīda grupas diurētiskus līdzekļus,
vairogdziedzeri stimulējošus līdzekļus, glikokortikoīdus,
fenotiazīna atvasinājumus, hlorpromazīnu,
adrenālīnu un simpatomimētiskus līdzekļus,
nikotīnskābi (lielas devas) un nikotīnskābes atvasinājumus,
laksatīvus līdzekļus (lietojot ilgstoši),
fenitoīnu, diazoksīdu,
glikagonu, barbiturātus un rifampicīnu,
acetazolamīdu.

H₂ antagonisti, beta blokatori, klonidīns un rezerpīns var vai nu pastiprināt vai pavājināt hipoglikemizējošo darbību.

Simpatolītisku medikamentu, piemēram, beta blokatoru, klonidīna, guanetidīna un rezerpīna ietekmē var pavājināties vai izzust hipoglikēmijas adrenergiskās pretregulācijas pazīmes.

Alkohola lietošana var pastiprināt vai pavājināt glimepirīda hipoglikemizējošo darbību iepriekš neparedzamā veidā.

Glimepirīds var pastiprināt vai pavājināt kumarīna atvasinājumu darbību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pieejami preklīniski vai klīniski dati par AVAGLIM ietekmi grūtniecības vai zīdīšanas laikā.

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentāro barjeru un ir konstatējams augļa audos. Nav pietiekamu datu par aktīvo vielu (rosiglitazonu un glimepirīdu) lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tādēļ AVAGLIM nedrīkst lietot grūtniecības laikā, un ir ieteicams lietot insulīnu. Ja paciente vēlas grūtniecību vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar AVAGLIM jāpārtrauc.

Gan rosiglitazons, gan glimepirīds ir konstatēti eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, zīdāinis tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc AVAGLIM nedrīkst lietot zīdīšanas periodā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr jāpatur prātā iespējamā hipoglikēmija, izvērtējot pacienta spēju veikt darbības, kam nepieciešamas spriešanas, motoriskās un kognitīvās spējas (piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības turpmāk uzskaitītas katrai no AVAGLIM sastāvdaļām. Gadījumos, ja blakusparādību nenovēroja tikai vienai no AVAGLIM sastāvdaļām, vai, ja tā radās biežāk nekā lietojot katru sastāvdaļu atsevišķi, tā norādīta vienīgi fiksētas devas kombinācijai.

AVAGLIM

Dubultaklos pētījumos iegūtie dati apstiprina, ka vienlaicīgi lietota rosiglitazona un glimepirīda drošības profils ir līdzīgs abu zāļu kombinēto blakusparādību profilam. Ierobežoti dati par AVAGLIM arī atbilst šim kombinēto blakusparādību profilam.

Rosiglitazons

Klīnisko pētījumu dati

Blakusparādības turpmāk uzskaitītas katrai terapijas shēmai atbilstoši orgānu sistēmu grupai un absolūtajam rašanās biežumam. No devas atkarīgām blakusparādībām biežuma iedalījums atspoguļo lielāko rosiglitazona devu. Biežuma iedalījums nenosaka citus faktorus, tai skaitā dažādu pētījuma ilgumu, iepriekš bijušas slimības un pacienta sākumstāvokļa raksturojumu. Blakusparādību rašanās biežuma kategorijas, kas piemērotas, ņemot vērā klīnisko pētījumu pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu, kas radās normālas klīniskās prakses laikā. Blakusparādību biežums definēts par: ļoti bieži $\geq 1/10$, bieži $\geq 1/100$, $<1/10$, retāk $\geq 1/1000$, $<1/100$.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas noteiktas pārskatā par klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iekļauti vairāk nekā 5000 ar rosiglitazonu ārstēti pacienti. Rosiglitazona monoterapijas shēmai blakusparādības katrā orgānu sistēmas grupā norādītas biežuma samazināšanās secībā. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādību biežums, kas noteikts pēc klīnisko pētījumu ar rosiglitazonu datiem

Blakusparādība	Blakusparādību rašanās biežums atbilstoši terapijas shēmai	
	Rosiglitazona monoterapija	Rosiglitazons kopā ar sulfonilurīnvielām
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi		
anēmija	Bieži	Bieži
leikopēnija		Bieži
trombocitopēnija		Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
hiperholesterinēmija ¹	Bieži	Bieži
hipertrigliceridēmija	Bieži	Bieži
hiperlipidēmija	Bieži	Bieži
palielināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži
pastiprināta ēstgriba	Bieži	Retāk
hipoglikēmija		Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi		
reibonis*		Bieži
Sirds funkcijas traucējumi		
sirds mazspēja ²		Bieži
miokarda išēmija ^{3*}	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Aizcietējums	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
kaulu lūzumi ⁴	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Tūska	Bieži	Ļoti bieži

*Biežuma iedalījums šīs blakusparādības pamatsastopamībai, ko iegūst no placebo grupas datiem klīniskos pētījumos, ir 'bieži'.

¹ Par hiperholesterinēmiju ziņots līdz 5,3% pacientu, kas ārstēti ar rosiglitazonu (monoterapijā vai divu perorālo zāļu terapijā). Paaugstinātais kopējā holesterīna līmenis tika saistīts gan ar ZBL, gan ar ABL palielināšanos, bet ilgstošos pētījumos kopējā holesterīna/ABL holesterīna attiecība palika nemainīga vai uzlabojās. Kopumā šīs pārmaiņas parasti bija vieglas vai vidēji smagas pakāpes un tās neprasīja nepieciešama terapijas pārtraukšanu.

² Biežāka sirds mazspējas rašanās tika novērota, ja rosiglitazons tika pievienots terapijas shēmām ar sulfonilurīnvielu (divkāršā vai trīskāršā terapijā), un biežāk radās, lietojot 8 mg rosiglitazona, salīdzinot ar 4 mg rosiglitazona (kopējā dienas deva). Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%. Turklāt pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju I – II stadijā pēc NYHA klasifikācijas placebo kontrolētā, vienu gadu ilgā pētījumā tika konstatēta sirds mazspējas pastiprināšanās vai iespējama pastiprināšanās 6,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu, salīdzinājumā ar 3,5% placebo grupā.

³ 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds mazspēju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [riska koeficients (RK) 1,30 (95% ticamības intervāls (TI) 1,004 – 1,69)]

kombinētu aktīvu un placebo salīdzinošo līdzekļu lietotājiem. Šis risks palielinājās, pievienojot rosiglitazonu insulīnam, un pacientiem, kas saņem nitrātus diagnosticētas sirds išēmiskas slimības dēļ. Šīs retrospektīvās analīzes precizējumā, kas ietvēra vēl 10 pētījumus, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem, bet nebija pieejami oriģinālās analīzes veikšanas laikā, ar sirds išēmiju tipiski saistīto gadījumu kopējais biežums rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām (2,21%) nebija statistiski atšķirīgs, salīdzinot ar aktīvās vielas un placebo salīdzināmo kom bināciju – 2,08% [RK 1,098 (95% TI 0,809 – 1,354)]. Prospektīvā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi) primārā mērķa parametra – kardiovaskulāras nāves vai hospitalizācijas gadījumu – sastopamība rosiglitazona un aktīvu salīdzinošo līdzekļu lietotājiem bija līdzīga [RK 0,99 (95% TI 0,85 – 1,16)]. Divi citi ilgstoši, prospektīvi, nejaušināti, kontrolēti klīniskie pētījumi (9620 pacienti, katra pētījuma ilgums > 3 gadi), kuros salīdzināja rosiglitazonu ar dažiem citiem reģistrētiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem vai placebo, neapstiprināja vai izslēdza iespējamo sirds išēmijas risku. Kopumā pieejamie dati par sirds išēmijas risku ir nepārliciecināmi.

⁴ Ilgstoši pētījumi liecina par palielinātu kaulu lūzumu sastopamību pacientiem, īpaši sievietēm, kas lieto rosiglitazonu. Monoterapijas pētījumā sastopamība sievietēm, kas lietoja rosiglitazonu, bija 9,3% (2,7 pacientēm uz 100 pacientgadiem), salīdzinot 5,1% (1,5 pacientēm uz 100 pacientgadiem) pacientēm, kas lietoja metformīnu, vai 3,5% (1,3 pacientēm uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kas lietoja glibenklamīdu. Citā ilgstošā pētījumā kaulu lūzumu sastopamība kombinētas rosiglitazona grupas pacientiem, salīdzinot ar aktīvu kontrolgrupu, bija palielināta [8,3% pret 5,3%, riska attiecība 1,57 (95% TI 1,26 – 1,97)]. Lūzumu risks sievietēm, salīdzinot ar kontrolgrupu [11,5% pret 6,3%, riska attiecība 1,82 (95% TI 1,37 – 2,41)], bija lielāks nekā vīriešiem, salīdzinot ar kontrolgrupu [5,3% pret 4,3%, riska attiecība 1,23 (95% TI 0,85 – 1,77)]. Nepieciešami papildu dati, lai noskaidrotu, vai pēc ilgāka novērošanas perioda vīriešiem lūzumu risks ir palielināts. Lielākā daļa lūzumu bija augšējās ekstremitātēs un apakšējo ekstremitāšu distālā daļā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dubultaklos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, bija tikpat bieži kā, lietojot placebo (0,2%), bet mazāka nekā aktīvo vielu salīdzinājuma grupā (0,5% metformīns /sulfonilurīnviela). Visu ar aknām un žults sistēmu saistīto blakusparādību biežums jebkurā terapijas grupā bija < 1,5%, un tas bija līdzīgs kā placebo.

Pēcreģistrācijas dati

Papildus blakusparādībām, kas iegūtas no klīnisko pētījumu datiem, 2. tabulā sniegtas blakusparādības, kas noteiktas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Blakusparādību biežums definēts kā: reti $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$ un ļoti reti $< 1/10\,000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus.

2.tabula. Rosiglitazona blakusparādību, kas noteiktas no pēcreģistrācijas datiem, biežums

Blakusparādības	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Strauja un pārmērīga ķermeņa masas palielināšanās	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi (skatīt „Ādas un zemādas audu bojājumi”)	
Anafilaktiskās reakcijas	Ļoti reti
Acu bojājumi	
Makulāra tūska	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
Sastrēguma sirds slimība/plaušu tūska	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi, ko primāri apstiprina paaugstināts aknu fermentu līmenis ⁵	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi (skatīt „Imūnās sistēmas traucējumi”)	
Angioneirotiskā tūska	Ļoti reti
Ādas reakcijas (piemēram, nātrene, nieze, izsitumi)	Ļoti reti

⁵ Ziņots par retiem aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās un hepatocelulāras disfunkcijas gadījumiem. Pieredze tirdzniecības laikā. Ļoti reti ziņots par letāliem gadījumiem.

Glimepirīds

Klīnisko pētījumu dati un pēcreģistrācijas dati

3. tabula atspoguļo blakusparādības atbilstoši sistēmu orgānu grupu un biežuma iedalījumam, pamatojoties uz pieredzi par glimepirīdu un citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem. Blakusparādību rašanās biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

3.tabula. Glimepirīda blakusparādību rašanās biežums, kas noteikts no klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas datiem

Blakusparādība	Biežums
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	
agranulocitoze	Reti
granulocitopēnija	Reti
pancitopēnija	Reti
hemolītiskā anēmija	Reti
trombocitopēnija	Reti
leikopēnija	Reti
eritrocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi⁶	
alerģisks vaskulīts	Ļoti reti
paaugstinātas jutības reakcijas ⁷	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hipoglikēmija ⁸	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Vemšana	Ļoti reti
Caureja	Ļoti reti
slikta dūša	Ļoti reti
vēdera uzpūšanās	Ļoti reti
sāpes vēderā	Ļoti reti
nepatīkama sajūta vēderā	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi⁹	
Hepatīts ¹⁰	Ļoti reti
aknu darbības traucējumi (piemēram, ar holestāzi un dzelti)	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi¹¹	
ādas paaugstināta jutība pret gaismu	Ļoti reti
Izmeklējumi	
nātrija līmeņa pazemināšanās serumā	Ļoti reti

⁶ Ir iespējama krustotā alerģija ar sulfonilurīnvielas preparātiem, sulfonamīdiem vai radniecīgām vielām.

⁷ Viegla paaugstināta jutības reakcija var izvērsties par smagām reakcijām ar aizdusu, asinsspiediena pazemināšanos un dažreiz – šoku.⁷ Pamatojoties uz to, kas ir zināms par citiem sulfonilurīnvielas preparātiem, hipoglikēmija var būt ilgstoša. Retos gadījumos hipoglikēmiskas reakcijas var rasties uzreiz, var būt smagas, un ne vienmēr tās ir viegli koriģēt.

⁹ Var paaugstināties aknu enzīmu aktivitāte.

¹⁰ Hepatīts var progresēt līdz aknu mazspējai.

¹¹ Var rasties paaugstināta jutības ādas reakcijas – nieze, izsitumi un nātrene.

Var rasties pārejoši redzes traucējumi, sevišķi terapijas sākumā, sakarā ar glikozes līmeņa pārmaiņām asinīs.

4.9 Pārdozēšana

Nav pieejami dati par AVAGLIM pārdozēšanu.

Pieejamie dati par rosiglitazona pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežoti. Klīniskajos pētījumos brīvprātīgajiem rosiglitazona vienreizējās perorālās devas bija līdz pat 20 mg, un tās tika panestas labi.

Sulfonilurīnvielas preparātu, tai skaitā glimepirīda pārdozēšana var izraisīt smagu, dzīvībai bīstamu hipoglikēmiju, kas ilgst 12 – 72 stundas un var atjaunoties pēc šķietamas atveseļošanās. Simptomi var aizkavēties līdz pat 24 stundām pēc zāļu ieņemšanas. Ja nepieciešams, jāapsver iespējamā hospitalizācija.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Rosiglitazons un glimepirīds ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc nav gaidāms, ka tos varētu izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATKĶ kods: A10BD04

AVAGLIM sastāvā ir kombinēti divi pretdiabēta līdzekļi ar papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: rosiglitazona maleāts – tiazolidīndionu grupas pārstāvis, un glimepirīds – sulfonilurīnvielas grupas pārstāvis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet sulfonilurīnviela galvenokārt darbojas, stimulējot insulīna atbrīvošanos no funkcionējošām aizkuņģa dziedzera β šūnām. Pētījumā, salīdzinot AVAGLIM ar rosiglitazona vai glimepirīda monoterapiju, tika pierādīts, ka fiksēto devu kombinācija daudz labāk kontrolē glikēmiju nekā monoterapija. Netika novērota jauna atrade attiecībā uz drošību. Klīniskā pētījuma programmā, kurā tika izmantota šī fiksēto devu kombinācija, salīdzināja tikai rosiglitazonu un glimepirīdu ar glimepirīda monoterapiju, bet ne ar citu sulfonilurīnvielas preparātu monoterapiju.

Rosiglitazons

Rosiglitazons ir selektīvs PPAR γ (peroksisomālie proliferatoru aktivētie gamma receptori) nukleāro receptoru agonists, tiazolidīndionu grupas hipoglikemizējošs līdzeklis. Tas samazina glikēmiju, samazinot taukaudu, skeleta muskuļu un aknu insulīnrezistenci.

Rosiglitazona hipoglikemizējošā aktivitāte pierādīta daudzos 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļos. Bez tam 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļos pierādīts, ka rosiglitazons saglabā beta šūnu funkciju, par ko liecina aizkuņģa dziedzera saliņu masas un insulīna daudzuma palielināšanās, un aizkavē manifestās hiperglikēmijas attīstīšanos. Žurkām un pelēm rosiglitazons nestimulēja aizkuņģa dziedzera insulīna sekrēciju un neizraisīja hipoglikēmiju. Galvenais metabolīts (parahidroksisulfāts) ar izteiktu afinitāti pret šķīstošo cilvēka PPAR γ uzrādīja relatīvi augstu aktivitāti glikozes tolerances testā adipozām pelēm. Šī novērojuma klīniskā nozīme pilnīgi nav noskaidrota.

Klīniskos pētījumos novērotais rosiglitazona glikozes līmeni pazeminošais efekts iestājās pakāpeniski, maksimālā glikozes līmeņa pazemināšanās plazmā tukšā dūšā (*FPG-fasting plasma glucose*) notiek aptuveni pēc 8 terapijas nedēļām. Glikēmijas kontroles uzlabošanās ir saistīta ar glikozes līmeņa pazemināšanos gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Rosiglitazona lietošana bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos. Preparāta darbības mehānisma pētījumos tika konstatēts, ka ķermeņa masas palielināšanos galvenokārt rada zemādas tauku daudzuma pieaugums ar viscerālo un intrahepatisko tauku daudzuma samazināšanos.

Saskaņā ar darbības mehānismu, rosiglitazons samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera β šūnu funkciju. Uzlabotā glikēmijas kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem rosiglitazonu divkārsa perorāla terapija ar sulfonilurīnvielu vai metformīnu radīja papildinošu efektu uz glikozes līmeņa kontroli 2. tipa cukura diabēta slimniekiem.

Pētījumos, kuru maksimālais ilgums bija 3 gadi, rosiglitazonu dodot vienreiz vai divreiz dienā, divkārsā perorālā terapijā kombinācijā ar metformīnu, novēroja ilgstošu glikēmijas kontroles uzlabošanu (*FPG* un *HbA1c*). Izteiktāka glikozes līmeni pazeminošā ietekme novērota adipoziem pacientiem. Rezultējošs pētījums ar rosiglitazonu nav veikts, tāpēc ilgtermiņa ieguvums, kas saistīts ar uzlaboto glikēmijas kontroli, nav pierādīts.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) bija daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums ar 4 – 6 gadu ārstēšanas ilgumu (vidējais ilgums – 4 gadi), kurā rosiglitazonu 4 – 8 mg dienas devā salīdzināja ar metformīnu (500 mg – 2000 mg dienā) un glibenklamīdu (2,5 – 15 mg dienā) 4351 ar zālēm iepriekš neārstētam pacientam ar nesen diagnosticētu (≤ 3 gadi) 2. tipa diabētu. Ārstēšana ar rosiglitazonu pētījuma laikā (līdz 72 ārstēšanas mēnešiem) nozīmīgi samazināja neveiksmīgas monoterapijas risku (*FPG* $> 10,0$ mmol/l) par 63%, salīdzinot ar glibenklamīdu (risika koeficients 0,37, TI 0,30 – 0,45), un par 32%, salīdzinot ar metformīnu (risika koeficients 0,68, TI 0,55 – 0,85). Tas nozīmē kumulatīvo neveiksmīgas terapijas sastopamību 10,3% ar rosiglitazonu, 14,8% ar metformīnu un 23,3% ar glibenklamīdu ārstētajiem pacientiem. Kopumā 43%, 47% un 42% pacientu attiecīgi rosiglitazona, glibenklamīda un metformīna grupā izstājās citu iemeslu, nevis neveiksmīgas monoterapijas, dēļ. Šo novērojumu ietekme uz slimības progresēšanu vai uz mikrovaskulāriem vai makrovaskulāriem iznākumiem nav noskaidrota (skatīt apakšpunktu 4.8). Šajā pētījumā novērotās blakusparādības atbilda jau zināmajam katra terapijas veida blakusparādību raksturojumam, arī pastāvīgā ķermeņa masas palielināšanās rosiglitazona lietošanas gadījumā. Papildus tika konstatēti biežāki kaulu lūzumi sievietēm, kuras lietoja rosiglitazonu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) pētījums bija liels (4447 pacienti), atklāts, prospektīvs, kontrolēts pētījums (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi), kurā pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas nepietiekami kontrolēti ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas preparātu, tika randomizēti, lai papildus saņemtu rosiglitazonu vai metformīnu, vai sulfonilurīnvielas preparātu. Vidējais slimības ilgums ar cukura diabētu šiem pacientiem bija apmēram 7 gadi. Izskatītais primārais mērķa parametrs bija hospitalizācija kardiovaskulāra traucējuma dēļ (arī hospitalizācija sirds mazspējas dēļ) vai kardiovaskulāra nāve. Vidējās devas randomizētās ārstēšanas beigās norādītas turpmāk tabulā:

Randomizētā ārstēšana†	Vidējā (SN) deva randomizētās ārstēšanas beigās
Rosiglitazons (vai nu sulfonilurīnvielas preparāts vai metformīns)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilurīnvielas preparāts (pamatā metformīns)	
Glimepirīds*	3,6 (1,8) mg
Metformīns (pamatā sulfonilurīnvielas preparāts)	1995,5 (682,6) mg

*Līdzīgas relatīvās efektīvās devas (t.i., apmēram puse no maksimālās devas) citiem sulfonilurīnvielas preparātiem (glibenklamīdam un gliklazīdam).

† Pacienti, kas saņēma randomizējot noteikto ārstēšanu kombinācijā ar atbilstošu pamatārstēšanu, un ar novērtējamiem datiem.

Izskatītā primārā mērķa parametra gadījumu skaita atšķirību rosiglitazona lietotājiem (321/2220), salīdzinot ar aktīvo kontrolgrupu (323/2227), nenovēroja (RK 0,99, TI 0,85 - 1,16), sasniedzot iepriekš noteikto līdzvērtīguma kritēriju 1,20 (līdzvērtīguma $p = 0,02$). RK un TI galvenajiem sekundārajiem mērķa parametriem bija šāds: jebkāda cēloņa izraisīta nāve (RK 0,86, TI 0,68 - 1,08), *MACE* (*Major Adverse Cardiac Events* – smagas kardioloģiskas blakusparādības: kardiovaskulāra nāve, akūts miokarda infarkts, insults) (RK 0,93, TI 0,74 - 1,15), kardiovaskulāra nāve (RK 0,84, TI 0,59 - 1,18), akūts miokarda infarkts (RK 1,14, TI 0,80 - 1,63) un insults (RK 0,72, TI 0,49 - 1,06). Apakšpētījumā

pēc 18 mēnešiem, pievienojot rosiglitazonu, terapija ar divām zālēm HbA1c samazināja ne sliktāk kā sulfonilurīnvielas preparāta un metformīna kombinācija. Nobeiguma analīzē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja koriģētu HbA1c vidējo samazināšanos no sākotnējā lieluma par 0,14% pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus metformīnam, salīdzinot ar palielināšanos par 0,17% pacientiem, kas lietoja sulfonilurīnvielas preparātu papildus metformīnam (ārstēšanas atšķirības $p < 0,0001$). Koriģētu HbA1c vidējo samazināšanos par 0,24% novēroja pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus sulfonilurīnvielas preparātam, salīdzinot ar HbA1c samazināšanos par 0,10% pacientiem, kas lietoja metformīnu papildus sulfonilurīnvielas preparātam (ārstēšanas atšķirības $p = 0,0083$). Rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām, salīdzinot ar aktīvu kontrolgrupu, bija nozīmīgi lielāks sirds mazspējas (letālas un neletālas) (RK 2,10, TI 1,35 - 3,27) un kaulu lūzumu (riska attiecība 1,57, TI 1,26 - 1,97) sastopamības biežums (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Kardiovaskulārā novērošana tika pārtraukta pavisam 564 pacientiem, kas veidoja 12,3% rosiglitazonu lietojošu pacientu un 13% kontrolgrupas pacientu; radot 7,2% pacientgadu zaudējumu kardiovaskulāru gadījumu novērošanā un 2,0% pacientgadu zaudējumu jebkāda cēloņa izraisītas mirstības novērošanā.

Glimepirīds

Glimepirīds ir perorāli lietojama aktīva viela ar hipoglikemizējošu darbību, kas pieder sulfonilurīnvielas grupai. To var lietot insulīnneatkarīga cukura diabēta gadījumā. Glimepirīds galvenokārt darbojas, stimulējot insulīna atbrīvošanos no aizkuņģa dziedzera beta šūnām. Tāpat kā citiem sulfonilurīnvielas preparātiem, šī darbība balstās uz aizkuņģa dziedzera beta šūnu reaktivitātes uzlabošanu pret fizioloģisko glikozes stimulāciju. Turklāt ņemot vērā, ka glimepirīdam piemīt izteikti ekstrapankreatiski efekti, kas tiek piedēvēti arī citiem sulfonilurīnvielas preparātiem.

Sulfonilurīnviela regulē insulīna sekrēciju, slēdzot ATF atkarīgos kālija kanālus beta šūnas membrānā. Kālija kanālu slēgšanās izraisa beta šūnas depolarizāciju, kā rezultātā atveras kalcija kanāli – pastiprinās kalcija ieplūšana šūnā. Tas izraisa insulīna atbrīvošanos eksocitozes ceļā.

Glimepirīds augstā pakāpē saistās ar beta šūnu membrānas proteīniem, kas ir saistīti ar ATF jutīgajiem kālija kanāliem, bet kas atšķiras no sulfonilurīnvielas parastās saistīšanas vietas.

Pie ekstrapankreatiskajiem efektiem pieder uzlabota perifēro audu jutība pret insulīnu un samazināta insulīna uzņemšana aknās.

Glimepirīds ļoti ātri palielina aktīvo glikozes transporta molekulu skaitu muskuļu un tauku šūnu plazmatiskajās membrānās, kā rezultātā tiek stimulēta glikozes uzņemšana.

Glimepirīds paaugstina glikozil-fosfatidilinozitola specifiskās fosfolipāzes C aktivitāti, kas var būt saistīts ar zāļu inducēto lipoģenēzi un glikoģenēzi izolētās tauku un muskuļu šūnās. Glimepirīds kavē glikozes producēšanu aknās, palielinot fruktozes-2,6-bisfosfāta intracelulāro koncentrāciju, kas savukārt inhibē glikoneoģenēzi.

Minimālā efektīvā perorālā deva ir apmēram 0,6 mg. Glimepirīda iedarbība ir atkarīga no devas un atjaunojama. Fizioloģiskā reakcija uz akūtu fizisku slodzi, insulīna sekrēcijas samazināšanās saglabājas glimepirīda terapijas laikā.

Tas, vai zāles tika lietotas 30 minūtes pirms vai tieši pirms ēdienreizes, neradīja būtisku atšķirību zāļu iedarbībā. Diabēta slimniekiem labu vielmaiņas kontroli 24 stundu laikā var panākt, lietojot vienu devu dienā.

Kaut gan glimepirīda hidroksi-metabolīts izraisa nelielu, taču nozīmīgu glikozes līmeņa pazemināšanos serumā, tā tiek uzskaitīta tikai par niecīgu daļu no kopējās zāļu iedarbības.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

AVAGLIM

Vienreizējas perorālas glimepirīda devas 14 veseliem pieaugušiem cilvēkiem neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz rosiglitazona farmakokinētiku stabilizētā stāvoklī. Netika novērota glimepirīda AUC un $C_{\max}$ klīniski nozīmīga samazināšanās pēc atkārotām rosiglitazona devām, ko 8 dienas deva veseliem pieaugušiem cilvēkiem.

Bioekvivalences pētījumā, lietojot zāles tukšā dūšā, rosiglitazona AUC un $C_{\max}$ un glimepirīda AUC pēc 4 mg/4 mg kombinācijas tabletes vienreizējas devas bija bioekivalenti vienlaikus lietotam 4 mg rosiglitazona un 4 mg glimepirīda.

Pēc ēšanās cilvēkiem rosiglitazona-glimepirīda 4 mg/4 mg kombinācijas uzsūkšanās ātrums un apjoms bija ekvivalenti vienlaikus lietotam 4 mg rosiglitazona un 4 mg glimepirīda. 4 mg/4 mg kombinācijas lietošana kopā ar uzturu izraisīja glimepirīda iedarbības pastiprināšanos salīdzinājumā ar to, kas tika novērota tukšā dūšā. Glimepirīda AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} un $C_{\max}$ caurmērā palielinājās attiecīgi par 30%, 19% un 55%. Rosiglitazonam $C_{\max}$ vērtības samazinājās apmēram par 32%, lietojot kopā ar uzturu.

Glimepirīda AUC un $C_{\max}$ palielinājās devai proporcionālā veidā pēc rosiglitazona-glimepirīda 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg un 4 mg/4 mg lietošanas.

Turpmākie apgalvojumi atspoguļo AVAGLIM atsevišķo sastāvdaļu farmakokinētiskās īpašības.

Rosiglitazons

Uzsūkšanās

Rosiglitazona absolūtā biopieejamība pēc 4 vai 8 mg perorālas devas ir aptuveni 99%. Maksimālā rosiglitazona koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 1 stundu pēc devas ieņemšanas. Terapeitisko devu robežās koncentrācija plazmā ir aptuveni proporcionāla devai.

Rosiglitazona lietošana kopā ar ēdienu nemainīja kopējo medikamenta iedarbību (AUC), lai gan, salīdzinot ar medikamenta lietošanu tukšā dūšā, tika novērota neliela $C_{\max}$ samazināšanās (apmēram par 20-28%) un $t_{\max}$ aizkavēšanās (apmēram 1,75 stundas). Šīs nelielās izmaiņas nav klīniski nozīmīgas, tāpēc rosiglitazonu nav nepieciešams ordinēt kādā īpašā laikā attiecībā pret ēdienreizēm. Rosiglitazona uzsūkšanos neietekmē kuņģa pH paaugstināšanās.

Izplatīšanās

Rosiglitazona izplatīšanās tilpums veseliem brīvprātīgajiem ir aptuveni 14 l. Rosiglitazona saistība ar plazmas olbaltumvielām ir augsta (aptuveni 99,8%), un to neietekmē koncentrācija vai vecums. Galvenā metabolīta (parahidroksisulfāta) saistīšanās ar olbaltumvielām ir ļoti augsta (>99,99%).

Metabolisms

Rosiglitazona metabolisms ir plašs, nepārveidotā formā medikaments neizdalās. Galvenie metabolisma ceļi ir N - demetilēšana un hidroksilēšana, kam seko konjugēšana ar sulfātu un glikuronskābi. Nav pilnībā noskaidrots, vai galvenajam metabolītam (parahidroksisulfātam) ir nozīme rosiglitazona kopējā antihiperglikēmiskajā aktivitātē cilvēka organismā, un nav iespējams izslēgt metabolīta ietekmi. Tomēr tas nerada šaubas par preparāta drošību attiecībā uz mērķgrupu vai īpašām pacientu grupām, jo aknu darbības traucējumi ir kontrindikācija medikamenta lietošanai, un III fāzes klīniskos pētījumos bija iekļauts ievērojams skaits vecāka gadagājuma pacientu un pacienti ar viegliem vai vidēji izteiktiem nieru darbības traucējumiem.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka rosiglitazonu metabolizē galvenokārt CYP2C8 un tikai nelielā mērā CYP2C9.

Tā kā rosiglitazons *in vitro* būtiski neinhibē CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A vai 4A, ir maza iespēja, ka radīsies metabolisma izraisīta būtiska mijiedarbība ar vielām, kuras metabolizē šie P450 enzīmi. Rosiglitazons *in vitro* mēreni inhibē CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) un nedaudz inhibē CYP2C9 (IC_{50}

50 μ M) (skatīt apakšpunktu 4.5). *In vivo* mijiedarbības pētījums ar varfarīnu liecināja, ka *in vivo* nenotiek rosiglitazona mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem.

Eliminācija

Rosiglitazona kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 3 l/stundā, un rosiglitazona terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 - 4 stundas. Nav novērota rosiglitazona negaidīta kumulācija, lietojot to vienreiz vai divreiz dienā. Ekskrēcija notiek galvenokārt ar urīnu, šādi izdalās apmēram 2/3 devas, bet ar izkārnījumiem izdalās aptuveni 25% devas. Ar urīnu vai izkārnījumiem neizmainīta aktīvā viela netiek izdalīta. Terminālais radioaktivitātes eliminācijas pusperiods ir gandrīz 130 stundas, tas norāda, ka metabolītu eliminācija ir ļoti lēna. Pēc atkārtotām devām iespējama metabolītu kumulācija plazmā, sevišķi galvenajam metabolītam (parahidroksisulfātam), kam ir paredzama 8-kārtīga kumulācija.

Glimepirīds

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas glimepirīds pilnībā (100%) uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Pētījumos ar vienreizējām perorālām devām veselīgiem cilvēkiem un ar vairākkārtējām perorālām devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika konstatēta glimepirīda izteikta absorbcija 1 stundas laikā pēc lietošanas un $C_{\max}$ apmēram pēc 2,5 stundām. Pastāv lineāra saistība starp $C_{\max}$ un AUC.

Izplatīšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas veselīgiem cilvēkiem izplatīšanās tilpums bija 8,8 l (113 ml/kg), un kopējais organisma klīrenss bija 47,8 ml/min. Saistīšanās ar proteīniem bija lielāka nekā 99,5%.

Metabolisms

Glimepirīds pēc intravenozas vai perorālas ievadīšanas pilnībā metabolizējas oksidatīvās biotransformācijas ceļā. Galvenie metabolīti ir cikloheksilhidroksimetil-atvasinājums (M1) un karboksil-atvasinājums (M2). Ir konstatēts, ka CYP2C9 ir iesaistīts glimepirīda biotransformācijā par M1. Pēc tam M1 viena vai vairāku citosolisko enzīmu ietekmē metabolizējas par M2. M1, bet ne M2 piemīt 1/3 no farmakoloģiskās aktivitātes, salīdzinot ar sākotnējo savienojumu dzīvnieku modeļos M1 hipoglikemizējošās darbības klīniskais nozīmīgums nav skaidrs.

Eliminācija

Glimepirīda eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 – 8 stundas. Perorāli ieņemot 14 C-glimepirīdu, apmēram 60% no kopējās radioaktivitātes tika konstatēti urīnā pēc 7 dienām, un M1 (galvenokārt) un M2 sastādīja 80 – 90% no tā, kas bija nokļuvis urīnā. Apmēram 40% no kopējās radioaktivitātes tika konstatēti fecēs, un M1 un M2 (galvenokārt) sastādīja apmēram 70% no tā, kas bija nokļuvis fecēs. Sākotnējās zāles netika konstatētas urīnā vai fecēs. Pēc intravenozas ievadīšanas pacientiem netika novērota glimepirīda vai tā M1 metabolīta nozīmīga biliārā ekskrēcija.

Īpašas pacientu grupas:

Dzimums: kopējā populācijas farmakokinētiskajā analīzē nebija ievērojamas rosiglitazona vai glimepirīda farmakokinētikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

Vecāka gadagājuma cilvēki: kopējā populācijas farmakokinētiskajā analīzē netika konstatēts, ka vecums būtiski ietekmētu rosiglitazona vai glimepirīda farmakokinētiku.

Aknu funkciju traucējumi: Pēc rosiglitazona terapijas aknu cirozes slimniekiem ar mērenu (*Child-Pugh B*) aknu mazspēju nesaistītā $C_{\max}$ un AUC bija 2 un 3 reizes lielāki nekā pacientiem bez aknu patoloģijas. Variabilitāte starp pacientiem bija augsta, nesaistītā AUC lielums atsevišķiem pacientiem atšķīrās 7 reizes. Nav veikti atbilstoši glimepirīda farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem ar aknu funkciju traucējumiem. Tādēļ AVAGLIM nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību. Nav datu par glimepirīda lietošanu pacientiem, kuri saņem dialīzi (skatīt apakšpunktu 4.3).

Vairākkārtēju devu titrēšanas pētījumā ar glimepirīdu tika veikts 16 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nieru darbības traucējumiem, izmantojot devas diapazonā no 1 līdz 8 mg dienā trīs mēnešus tika konstatēts, ka visiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 22 ml/min, bija adekvāta glikozes līmeņa kontrole, lietojot devu tikai 1 mg dienā (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ar kombinēto preparātu AVAGLIM nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem. Sekojošie dati ir konstatēti pētījumos, kas tika veikti atsevišķi ar rosiglitazonu vai glimepirīdu.

Rosiglitazons

Nevēlamie efekti ar iespējamu klīnisku nozīmi, ko novēroja pētījumos ar dzīvniekiem, bija sekojoši: plazmas tilpuma palielināšanās ar sarkano asins šūnu skaita samazināšanos un sirds masas palielināšanās. Tika novērota arī aknu masas palielināšanās, ALAT aktivitātes palielināšanās plazmā (tikai suņiem), taukaudu masas palielināšanās. Līdzīgi efekti jau agrāk tika novēroti ar citiem tiazolidīndioniem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēts, ka rosiglitazona ievadīšana žurkām vidējā/vēlīnā grūtniecības periodā bija saistīta ar augļa nāvi un aizkavētu augļa attīstību. Bez tam rosiglitazons nomāca estradiola un progesterona sintēzi olnīcās un pazemināja šo hormonu līmeni plazmā, ietekmējot meklēšanās/menstruālo ciklu un fertilitāti (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ģimenes adenomatozās polipozes izpētes dzīvnieku modelī rosiglitazona ievadīšana devā, kas 200 reizes pārsniedza farmakoloģiski aktīvo devu, palielināja audzēju skaitu resnajā zarnā. Šīs atrades nozīme nav zināma. Tomēr rosiglitazons sekmēja diferenciāciju un mutagēno pārmaiņu atgriezeniskumu cilvēka resnās zarnas šūnās *in vitro*. Bez tam rosiglitazons nebija genotoksisks *in vivo* un *in vitro* genotoksicitātes pētījumos, un pētījumos ar 2 sugu grauzējiem visā to dzīves garumā nebija resnās zarnas audzēju pazīmju.

Glimepirīds

Preklīniskie efekti tika novēroti tikai devām kas, kā tika uzskatīts, pietiekami pārsniedza maksimālo devu cilvēkiem, kas liecināja par niecīgu nozīmi attiecībā uz klīnisko lietošanu vai arī radās sakarā ar vielas farmakodinamisko ietekmi (hipoglikēmija). Tas pamatojās uz drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un fertilitātes standarta pētījumiem. Embrio-fetālās attīstības, pre- un postnatālās attīstības pētījumos tika atklātas iedzimtas acu patoloģijas, kaulu anomālijas, aborti un pastiprināts augļa bojāejas biežums.

Reprodukcijas toksicitātes pētījumu atrade var būt saistīta ar glimepirīda farmakodinamisko darbību. Glimepirīds tiek izvadīts ar pienu žurkām laktācijas periodā. Lielas devas, kas tika dotas žurku mātiņām, izraisa hipoglikēmiju zīdāmajiem žurku mazuliņiem (skatīt apakšpunktu 4.6).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

8/4

Tabletes kodols:

Nātrija cietes glikolāts, A tips

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400
Sarkanais dzelzs oksīds (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PVDH/alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 56, 84 vai 112 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/349/005-008

EU/1/06/349/010

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2006. gada 27. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I)
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (*Marketing Authorisation Holder* - MAH) jānodrošina, lai pirms zāļu laišanas tirgū, kā arī tās laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēmas versija 7.2, kas aprakstīta reģistrācijas pieteikuma Modulī 1.8.1.

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildus farmakovigilances pasākumus, kas norādīti Farmakovigilances plānā, par kuru vienošanās panākta reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī esošā Riskvadības plāna (*Risk Managment Plan* - RMP) 4. versijā, kā arī turpmāku RMP papildināšanu, par ko panākta vienošanās ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām par cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, aktualizēts RMP jāiesniedz vienlaikus ar nākamo Periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PSUR).

Turklāt aktualizēts RMP jāiesniedz šādos gadījumos:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt pašreizējo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu iegūšanas;
- pēc Eiropas zāļu aģentūras (EMA) pieprasījuma.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVAGLIM 4 mg/4 mg apvalkotās tabletes.
rosiglitazone/glimepiride

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 4 mg rosiglitazona, un 4 mg glimepirīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

14 tabletes

28 tabletes

56 tabletes

84 tabletes

112 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai

Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz (Der. līdz)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/349/001 14 tabletes
EU/1/06/349/002 28 tabletes
EU/1/06/349/003 56 tabletes
EU/1/06/349/004 112 tabletes
EU/1/06/349/009 84 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AVAGLIM 4 mg/4 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVAGLIM 4 mg/4 mg apvalkotās tabletes.
rosiglitazone/glimepiride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SmithKline Beecham Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz (Der. līdz)

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVAGLIM 8 mg/4 mg apvalkotās tabletes.
rosiglitazone/glimepiride

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 8 mg rosiglitazona, un 4 mg glimepirīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

14 tabletes

28 tabletes

56 tabletes

84 tabletes

112 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai

Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz (Der. līdz)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/349/005 14 tabletes
EU/1/06/349/006 28 tabletes
EU/1/06/349/007 56 tabletes
EU/1/06/349/008 112 tabletes
EU/1/06/349/010 84 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AVAGLIM 8 mg/4 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVAGLIM 8 mg/4 mg apvalkotās tabletes.
rosiglitazone/glimepiride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SmithKline Beecham Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz (Der. līdz)

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

AVAGLIM 4 mg/4 mg apvalkotās tabletes
AVAGLIM 8 mg/4 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/glimepiride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- **Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.**
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- **Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.**

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Avaglim un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Avaglim lietošanas
3. Kā lietot Avaglim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Avaglim
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR AVAGLIM UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Avaglim tabletes ir divu dažādu zāļu kombinācija- tās sauc par *rosiglitazonu* un *glimepirīdu*. Šīs divas zāles lieto, lai ārstētu **2. tipa cukura diabētu**.

Cilvēkiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nu organisms neizstrādā pietiekami daudz insulīna (hormona, kas kontrolē cukura līmeni asinīs), vai arī viņiem nav normāla atbildes reakcija pret insulīnu, ko izstrādā organisms. Rosiglitazons un glimepirīds darbojas kopā, palīdzot Jūsu organismam labāk izmantot insulīnu, kuru tas izstrādā, un tas palīdz samazināt Jūsu cukura līmeni asinīs līdz normālam līmenim.

2. PIRMS AVAGLIM LIETOŠANAS

Lai palīdzētu kontrolēt Jūsu diabētu, Jums ir svarīgi ievērot ārsta ieteikto diētu un dzīvesveidu, kā arī lietot Avaglim.

Nelietojiet Avaglim šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija (*paaugstināta jutība*)** pret rosiglitazonu, glimepirīdu vai kādu citu Avaglim sastāvdaļu (*norādītas 6. apakšpunktā*), vai pret citām zālēm, sauktām par sulfonilurīnvielām preparātiem (tādiem kā *glibenklamīds*) vai sulfonamīdiem,
- **ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai smaga stenokardijas lēkme**, kas ārstēta slimnīcā
- **ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja**
- **ja Jums ir aknu slimība**
- **ja Jums ir bijusi diabētiska ketoacidoze** (cukura diabēta komplikācija ar strauju ķermeņa masas samazināšanos, slikto dūšu vai vemšanu)
- **ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi**
- **ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts** – tam nepieciešama cita ārstēšana.

➔ **Pārrunāiet ar savu ārstu, ja domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Nelietojiet Avaglim.**

Īpaša piesardzība, lietojot Avaglim, nepieciešama šādos gadījumos

Avaglim nav ieteicams cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināms tā drošums un efektivitāte.

Ja Jums bijusi diagnosticēta stenokardija (sāpes krūtīs) vai perifēro artēriju slimība (pavājināta asinsrite kājās):

➔ **Pārrunājiet ar savu ārstu**, jo Avaglim var nebūt Jums piemērots.

Hemolītiskā anēmija: ja Jums ir iedzimts stāvoklis, kad Jūsu sarkanās asins šūnas pietiekami neproduvē enzīmu G6PD, Avaglim var izraisīt Jūsu sarkano asins šūnu ātru iznīcināšanu (*hemolītisko anēmiju*).

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja Jums ir šāds traucējums, jo Avaglim var nebūt Jums piemērots.

Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība

Avaglim un citas zāles diabēta ārstēšanai var pasliktināt esošu stāvokli vai izraisīt nopietnas blakusparādības. Avaglim lietošanas laikā Jums jāpievērš uzmanība noteiktiem simptomiem, lai samazinātu dažādu sarežģījumu risku. Skatīt **4. apakšpunktā** 'Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība'.

Var atsākties ovulācija

Sievietēm, kas dēļ stāvokļa, kas ietekmē olnīcas (piemēram, *policistisku olnīcu sindroms*) dēļ ir neauglīgas, sākot lietot Avaglim, var atsākties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet atbilstošu kontracepciju, lai izvairītos no neplānotas grūtniecības (skatīt **2. apakšpunktā** 'Grūtniecība un zīdīšanas periods').

Jums būs jāveic regulāras asins analīzes

Avaglim var izraisīt dažu asins šūnu skaita samazināšanos. Tajā laikā, kad Jūs lietojat Avaglim, Jūsu ārsts regulāri nozīmēs Jums asins analīzes.

Tiks pārbaudīta Jūsu nieru darbība

Ja Jums ir nieru slimības, vai Jums ir vairāk par 65 gadiem, tajā laikā, kad Jūs lietojat Avaglim, ir jāpārbauda Jūsu nieru darbība.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai ja sākat lietot jaunas. Tas attiecas arī uz augu valsts zālēm un zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Daudzas zāles (vai alkohols) var ietekmēt veidu, kā Avaglim kontrolē cukura daudzumu Jūsu asinīs. Jūsu cukura līmenis asinīs var kļūt pārmērīgi augsts vai ļoti zems (skatīt **4. apakšpunktā** 'Zems cukura līmenis asinīs'). Dažas no zālēm, kas, ļoti iespējams, var ietekmēt cukura līmeni asinīs, ir:

- gemfibrozils (lieto, lai **pazeminātu holesterīna līmeni**)
- rifampicīns (lieto **tuberkulozes** un citu infekciju ārstēšanai)
- flukonazols (lieto **sēnīšu infekciju** ārstēšanai)

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja Jūs domājat, ka Avaglim nedarbojas tā kā vajadzētu, īpaši, ja Jūs lietojat kādas citas zāles. Jums var būt nepieciešams pielāgot devu, vai var būt jānomaina citas zāles, kuras Jūs lietojat.

Dažas zāles, kuras lieto, lai ārstētu **augstu asinsspiedienu** (tādas kā beta blokatori, klonidīns, guanetidīns vai rezerpīns), var pavājināt Jūsu spēju sajust brīdinājuma simptomus, kas liecina par pazeminātu cukura līmeni asinīs (svīšanu; ātru un neregulāru sirdsdarbību).

➔ **Pārbaudīt Jūsu cukura līmeni asinīs** regulāri ir sevišķi svarīgi, ja Jūs lietojat kādu no šiem medikamentiem, **pat tad, ja Jūs jūtaties labi**.

Avaglim var arī pastiprināt vai pavājināt zāļu, kas **aizkavē trombu veidošanos** (antikoagulantu, piem., varfarīna), iedarbību.

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja Jūs lietojat antikoagulantus.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

- **Avaglim nav ieteicams grūtniecības laikā.** Ja Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība, pastāstiet to savam ārstam.
- **Nezīdiet bērnu** Avaglim lietošanas laikā. Sastāvdaļas var nonākt mātes pienā un tā kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Avaglim var izraisīt galvas reiboņus vai Jūsu cukura līmeņa pazemināšanos asinīs zemāk par normālo (skatīt 4. apakšpunktā 'Zems cukura līmenis asinīs').

➔ **Nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpoiet mehānismus,** ja vien Jūs nejūtaties labi.

Avaglim satur laktozi

Avaglim tabletes satur nelielu daudzumu laktozes. Pacienti ar laktozes nepanesību vai retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju **nedrīkst lietot šo medikamentu.**

3. KĀ LIETOT AVAGLIM

Vienmēr lietojiet Avaglim tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Nelietojiet vairāk par ieteikto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Parastā sākumdeva ir viena kombinētā tablete (4 mg rosiglitazona/4 mg glimepirīda) vienreiz dienā.

Pēc apmēram 8 nedēļām ārstam var būt nepieciešams palielināt Jūsu devu. Maksimālā deva ir viena kombinētā tablete 8 mg rosiglitazona un 4 mg glimepirīda vienreiz dienā.

Kā lietot

Norijiet tabletes, uzdzerot ūdeni.

Ir labāk ieņemt Avaglim ēšanas laikā vai īsi pirms ēdienreizes, parasti dienas pirmajā lielajā ēdienreizē.

Lietojiet tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā un ievērojiet ārsta ieteikto diētu.

Ja esat lietojis Avaglim vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis par daudz tablešu, prasiet padomu ārstam vai farmaceitam.

Jums var būt cukura līmeņa asinīs pazemināšanās risks un var būt nepieciešama ārstēšanās slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot Avaglim

Nelietojiet papildus tabletes, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nepārtrauciet lietot Avaglim

Lietojiet Avaglim tik ilgi, cik ārsts Jums ieteicis. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Avaglim, cukura līmenis Jūsu asinīs netiks kontrolēts un Jums var kļūt sliktāk. Pasakiet ārstam, ja gribat pārtraukt zāļu lietošanu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Avaglim var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība

Alerģiskas reakcijas: tās ir ļoti reti cilvēkiem, kuri lieto Avaglim. Pie pazīmēm pieder:

- niezoši izsitumi ar pacēlumu (*nātrene*),
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes (*angioneirotiska tūska*), kas rada elpošanas grūtības,
- kolapss.

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem. **Pārtrauciet Avaglim lietošanu.**

Šķidruma aizture un sirds mazspēja: Avaglim var aizturēt ūdeni Jūsu organismā (*šķidruma aizture*), kas rada tūsku un ķermeņa masas palielināšanos. Papildus šķidrums organismā var paasināt esošus sirdsdarbības traucējumus vai izraisīt sirds mazspēju. Tas vairāk iespējams, ja Jūs lietojat arī citas zāles cukura diabēta ārstēšanai, piemēram, insulīnu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi, vai ja esat vecāks par 65 gadiem. **Regulāri pārbaudiet savu ķermeņa masu; ja tā strauji palielinās, pastāstiet par to savam ārstam.** Pie sirds mazspējas simptomiem pieder:

- aizdusa, pamošanās naktī elpas trūkuma dēļ,
- ātra nogurdināmība pēc vieglas fiziskas slodzes, piemēram, iešanas,
- strauja ķermeņa masas palielināšanās,
- pietūkušas potītes vai pēdas.

➔ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem – vai nu pirmoreiz, vai ja stāvoklis pasliktinās.

Zems cukura līmenis asinīs (*hipoglikēmija*): lietojot Avaglim, noteikti stāvokļi, iespējams, var pazemināt Jūsu cukura līmeni asinīs. Šie stāvokļi var būt:

- citu cukura diabēta ārstēšanai paredzētu zāļu lietošana,
- nieru slimības,
- zema ķermeņa masa vai nepilnvērtīga diēta,
- stresa situācijas (tādas kā trauma, operācija vai infekcijas).

Zema cukura līmeņa asinīs agrīnie simptomi:

- trīce, svīšana, ģībonis,
- nervozitāte, sirdsklauves,
- izsalkums.

To smagums var pastiprināties līdz apjukumam un samaņas zudumam.

➔ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem. Jūsu zāļu deva var būt jāsamazina.

Aknu darbības traucējumi: pirms sākat lietot Avaglim, Jums paņems asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbību. Šo pārbaudi laiku pa laikam var atkārtot. Šīs var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- slikta dūša un vemšana,
- vēdera sāpes,
- ēstgribas zudums,
- urīns tumšā krāsā.

➔ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem.

Acu slimības: tīklenes pietūkums acs mugurējā daļā, kas var izraisīt neskaidru redzi (*makulas tūska*), var būt traucējums cilvēkiem ar cukura diabētu. Retos gadījumos cilvēkiem, kuri lieto Avaglim un līdzīgas zāles, var rasties jauni makulas tūskas gadījumi vai pasliktināties jau esošā makulas tūska.

➔ **Pārrunājiet ar savu ārstu** jebkurus jautājumus par savu redzi.

Kaulu lūzumi: tie var rasties cilvēkiem, kas slimo ar cukura diabētu. To rašanās iespēja var būt lielāka cilvēkiem, īpaši sievietēm, kuras lieto rosiglitazonu ilgāk par vienu gadu. Lūzumi visbiežāk ir pēdu, plaukstu un roku kaulos.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem:

- zemāks cukura līmenis asinīs nekā normāli (*hipoglikēmija*)

- pietūkums (*tūska*) ūdens aiztures dēļ.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- sāpes krūtīs (*stenokardija*),
- sirds mazspēja,
- kaulu lūzumi,
- ķermeņa masas palielināšanās, ēstgribas palielināšanās,
- reibonis,
- aizcietējums,
- asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija*), samazināts balto asins šūnu skaits (*leikopēnija*) un asins šūnu skaits, kas nepieciešamas asinsrecē (*trombocitopēnija*),
- holesterīna līmeņa asinīs neliela paaugstināšanās, paaugstināts tauku līmenis asinīs.

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem

- šķidruma uzkrāšanās plaušās (*plaušu tūska*), kas izraisa elpas trūkumu,
- tīklenes pietūkums acs mugurējā daļā (*makulas tūska*),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits vai noteiktu balto asins šūnu skaits (*granulocitopēnija*), kas var būt smaga (*agranulocitoze*),
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits (*pancitopēnija*),
- aknas nedarbojas tik labi, kā vajadzētu (*palielināts aknu enzīmu līmenis*).

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēkiem

- alerģiskas reakcijas, asinsvadu iekaisums (*alerģisks vaskulīts*),
- paaugstināta ādas jutība pret sauli, kas var izsaukt izsitumus uz ādas,
- aknu iekaisums (*hepatīts*), ādas dzeltenīga nokrāsa (*dzelte*),
- straujš un pārmērīgs svara pieaugums šķidruma uzkrāšanās dēļ,
- sāpes kuņģī, vēdera uzpūšanās, slikta dūša, vemšana vai caureja,
- nātrija daudzuma samazināšanās asinīs.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības

➔ **izstāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai traucējoši, vai Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. KĀ UZGLABĀT AVAGLIM

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Avaglim pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Ja Jums ir nevajadzīgas tabletes, neizmetiet tās kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo tablešu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Avaglim satur

Aktīvā viela ir rosiglitazons un glimepirīds. Avaglim tabletes var būt dažāda stipruma. Katra tablete satur vai nu 4 mg, vai 8 mg rosiglitazona, un 4 mg glimepirīda.

Citas sastāvdaļas ir: nātrija cietes glikolāts (A tips), hipromeloze (E464), mikrokristāliskā celuloze (E460), laktozes monohidrāts, magnija stearāts, titāna dioksīds (E171), makrogols 400, melnais vai sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Avaglim ārējais izskats un iepakojums

Avaglim 4 mg/4 mg tabletes ir sārtas, noapaļota trīsstūrveida apvalkotās tabletes ar simbolu “gsk” vienā pusē un “4/4” otrā.

Avaglim 8 mg/4 mg tabletes ir sarkanas, noapaļota trīsstūrveida apvalkotās tabletes ar simbolu “gsk” vienā pusē un “8/4” otrā.

Tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 56, 84 un 112 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi vai tablešu stiprumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Lielbritānija.

Ražotājs: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spānija.

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas