

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 1 mg/500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 1 mg *rosiglitazone* (rosiglitazona maleāta veidā) un 500 mg *metformin hydrochloride* (atbilst 390 mg metformīna brīvās bāzes).

Palīgvielas:

Katra tablete satur laktozi (apmēram 6 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Dzeltenas apvalkotās tabletes ar simbolu “gsk” vienā pusē un “1/500” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

AVANDAMET ir indicēts 2. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai, it īpaši pacientiem ar lieko svaru:

- kuriem nav iespējams sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli ar maksimāli panesamo perorālo metformīna devu vien,
- trīskāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neraugoties uz divkāršu perorālu terapiju ar metformīna un sulfonilurīnvielas maksimālajām panesamajām devām (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

AVANDAMET parastā sākumdeva ir 4 mg rosiglitazona dienā plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda dienā.

Ja nepieciešama lielāka glikēmijas kontrole, pēc 8 nedēļām rosiglitazona devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Maksimālā ieteicamā AVANDAMET dienas deva ir 8 mg rosiglitazona plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda.

Kopējā AVANDAMET dienas deva jānodalīta divās dalītās devās.

Var apsvērt devas pielāgošanu ar rosiglitazonu (pievienojot optimālajai metformīna devai), pirms pacients pāriet uz AVANDAMET.

Var arī apsvērt tiešu pāreju no metformīna monoterapijas uz AVANDAMET, ja tas atbilst slimnieka klīniskajam stāvoklim.

Lietojot AVANDAMET ēšanas laikā vai tūlīt pēc tās, var samazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu.

Trīskārša perorāla terapija (rosiglitazons, metformīns un sulfonilurīnviela) (skatīt apakšpunktu 4.4)

- Pacientiem, kuri lieto metformīnu un sulfonilurīnvielu: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var sākt lietot ar rosiglitazona devu 4 mg dienā un metformīna devu, kas aizvieto jau iepriekš lietoto devu. Rosiglitazona komponenta palielināšana līdz 8 mg dienā jāveic piesardzīgi, pēc klīniskā stāvokļa novērtēšanas, lai novērtētu ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību attīstības risku pacientam (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).
- Pacientiem, kuriem noteikta trīskārša perorāla terapija: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var aizvietot jau lietotās metformīna un rosiglitazona devas.

Ja tas ir piemērots, AVANDAMET var lietot, lai aizvietotu rosiglitazonu un metformīnu, kuri vienlaikus tiek lietoti jau esošajā divkāršās vai trīskāršās perorālās terapijas shēmā, lai padarītu terapiju vienkāršāku.

Vecāka gadagājuma pacienti

Tā kā metformīns tiek izdalīts caur nierēm un vecāka gadagājuma pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto AVANDAMET, regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

AVANDAMET nedrīkst lietot pacienti ar nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i.

kreatinīna līmeni serumā $> 135 \mu\text{mol/l}$ vīriešiem un $> 110 \mu\text{mol/l}$ sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu $< 70 \text{ ml/min}$ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni un pusaudži

AVANDAMET nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par tā drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā (skatīt apakšpunktus 5.1 un 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

AVANDAMET ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu, pret metformīna hidrochlorīdu vai pret kādu no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (*New York Heart Association* (NYHA) I-IV klase)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtu vai hronisku slimību, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēju
 - neseno pārciestu miokarda infarktu
 - šoku
- aknu funkcijas traucējumiem
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu (skatīt apakšpunktu 4.4)
- diabētisku ketoacidozi vai diabētisku prekomu
- nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā $> 135 \mu\text{mol/l}$ vīriešiem un $> 110 \mu\text{mol/l}$ sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu $< 70 \text{ ml/min}$ (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtiem stāvokļiem, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratāciju
 - smagu infekciju
 - šoku
 - jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāru ievadīšanu (skatīt apakšpunktu 4.4)
 - zīdīšanas periods.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, kas var rasties metformīna uzkrāšanās dēļ. Reģistrētie laktacidozes gadījumi pacientiem, kuri lieto metformīnu, radās galvenokārt diabēta slimniekiem ar izteiktu nieru mazspēju. Laktacidozes rašanās biežumu var samazināt un tas jādara, novērtējot arī citus ar to saistītos riska faktorus, piemēram, slikti kontrolētu diabētu, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu mazspēju un citus ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze:

Laktacidozei ir raksturīgs acidotiska rakstura elpas trūkums, sāpes vēderā un hipotermija, kam seko koma. Diagnostiska laboratoriskā atrade ir samazināts asiņu pH, laktāta līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu koncentrācija un laktāta/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolisku acidozi, ārstēšana ar medikamentu jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāhospitalizē (skatīt apakšpunktu 4.9).

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm, regulāri jānosaka kreatinīna koncentrācija serumā:

- vismaz vienreiz gadā pacientiem ar normālu nieru darbību
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem ar kreatinīna līmeni serumā pie normas augšējās robežas un vecāka gadagājuma pacientiem.

Pavājināta nieru darbība vecāka gadagājuma pacientiem ir bieži un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro situācijās, kad var pavājināties nieru darbība, piemēram, uzsākot antihipertensīvu vai diurētisku līdzekļu terapiju vai sākot terapiju ar NSPL.

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. Visiem pacientiem it īpaši tiem, kuriem vienlaicīgi ordinēta insulīna terapija un arī sulfonilurīnvielas terapija, pacientiem ar paaugstinātu sirds mazspējas risku, pacientiem ar samazinātu sirds rezervi jākontrolē ar šķidruma aizturi saistītas blakusparādības, tai skaitā svara pieaugums un sirds mazspēja. AVANDAMET lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

AVANDAMET lietošana kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu vai insulīnu var būt saistīta ar palielinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Pieņemot lēmumu par AVANDAMET terapijas sākšanu kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu, jāapsver alternatīvas terapijas iespēja. Ieteicams pastiprināt pacienta uzraudzību, ja AVANDAMET tiek lietots kombinācijā, īpaši ar insulīnu, kā arī ar sulfonilurīnvielas preparātiem.

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, insulīna 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 izņēmuma 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, kuriem 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 (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kuriem ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms AVANDAMET terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar AVANDAMET nedrīkst uzsākt, ja pirms ārstēšanas aknu enzīmu aktivitāte ir paaugstināta (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu) vai novēro jebkādas citas aknu slimības pazīmes. Ja AVANDAMET 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 AVANDAMET, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija jāpārtrauc.

Acu slimības

Pēcregistrācijas novērošanā ir ziņots par diabētiskas makulāras tūskas rašanos vai pastiprināšanos un redzes asuma samazināšanos, lietojot tiazolidīndionus, tai skaitā rosiglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai ir vai nav tiešas saistības starp rosiglitazona lietošanu un makulāru tūsku. Ārstiem, kuri izraksta zāles, jābūt informētiem par makulāras tūskas iespējamību, ja pacienti ziņo par redzes asuma traucējumiem, un jāapsver pacienta nosūtīšana uz oftalmoloģisku izmeklēšanu.

Svara pieaugums

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

Anēmija

Ārstēšana ar rosiglitazonu saistīta ar no devas atkarīgu hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir zems hemoglobīna līmenis, ir palielināts anēmijas rašanās risks AVANDAMET terapijas laikā.

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem AVANDAMET kombinācijā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, var būt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešams pastiprināt pacienta uzraudzību un samazināt vienlaicīgi lietotā līdzekļa devu.

Operācijas

Tā kā AVANDAMET satur metformīna hidrohlorīdu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānotās operācijas vispārējā narkozē, un parasti to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju. AVANDAMET satur aktīvo substanci - metformīnu, tāpēc tā lietošana jāpārtrauc pirms

izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla (skatīt apakšpunktu 4.5).

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 sievieti, kuras tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Citi brīdinājumi

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

AVANDAMET jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai induktori (piem., rifampicīns), sakarā ar ietekmi uz rosiglitazona farmakokinētiku (skatīt apakšpunktu 4.5). AVANDAMET jālieto piesardzīgi arī tad, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns) metformīna farmakokinētikas dēļ (skatīt apakšpunktu 4.5). Rūpīgi jāveic glikēmiskā kontrole. Jāapsver AVANDAMET devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa.

Visiem pacientiem jāturpina diēta ar ogļhidrātu uzņemšanas regulāru sadalījumu diennakts laikā. Pacientiem ar lieko svaru jāturpina diēta ar ierobežotu enerģētisko vērtību. Regulāri jāveic parastie laboratoriskie izmeklējumi diabēta kontrolei.

AVANDAMET tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst lietot pacienti ar retiemi 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 AVANDAMET, tomēr vienlaicīga aktīvās vielas 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 metformīnu).

Ir paaugstināts laktacidozes risks akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā (sevišķi badošanās, nepietiekamas uztura uzņemšanas vai aknu mazspējas gadījumā) AVANDAMET aktīvās vielas metformīna dēļ (skatīt apakšpunktu 4.4). Jāizvairās lietot alkoholu un medikamentus, kas satur alkoholu.

Katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot attiecībā uz kopējā renālā tubulārā transporta sistēmām. Ar septiņiem veseliem brīvprātīgajiem veiktā pētījumā tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots pa 400 mg divreiz dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50%, bet C_{max} – par 81%. Tādēļ jāapsver glikēmijas kontroles stingra monitorēšana, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un diabēta terapijas maiņa, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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 glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona un rifampicīna (CYP2C8 induktora) vienlaikus lietošana izraisīja rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi induktori (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt rosiglitazona iedarbību. Var būt nepieciešams palielināt rosiglitazona devu. Jāapsver rūpīga glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem vai inhibitoriem nav gaidāma.

Rosiglitazona vienlaicīga lietošana ar perorālajiem hipoglikemizējošajiem līdzekļiem glibenklamīdu vai 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.

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā uzkrājas metformīns un veidojas laktacidozes risks. Aktīvās vielas metformīna dēļ AVANDAMET lietošana jāpārtrauc pirms izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība

Glikokortikoīdiem (lietojot sistēmiski un lokāli), beta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacientam jābūt informētam par to un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, sevišķi terapijas sākumā. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

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

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos.

Nav pietiekamu datu par rosiglitazona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tādēļ AVANDAMET nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja paciente vēlas grūtniecību vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar AVANDAMET jāpārtrauc, ja vien gaidāmā lietderība mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Gan rosiglitazons, gan metformīns ir konstatēti eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot AVANDAMET bērna zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AVANDAMET neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk uzskaitītas blakusparādības katrai AVANDAMET sastāvdaļai. Fiksētu devu kombinācijai blakusparādības uzrādītas tikai tad, ja tās jau nav minētas attiecībā uz kādu no AVANDAMET sastāvdaļām vai ja tās radās biežāk nekā norādīts atsevišķajām sastāvdaļām.

Katras ārstēšanas shēmas blakusparādības ir sakārtotas turpmāk pēc orgānu sistēmas grupām un absolūtā biežuma. No devas atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Biežuma kategorijas neattiecas uz citiem faktoriem, tai skaitā atšķirīgu pētījuma ilgumu, iepriekš bijušiem stāvokļiem un pacienta sākotnējo raksturojumu. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas balstoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, neattiecināmas uz blakusparādību biežumu parastā klīniskā praksē. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

AVANDAMET

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

Klīniskā pētījuma dati (insulīna pievienošana terapijai ar AVANDAMET)

Vienā pētījumā ($n=322$), kurā terapija ar AVANDAMET tika papildināta ar insulīnu, jaunas blakusparādības netika novērotas papildus tām, kas jau atzīmētas vai nu AVANDAMET, vai rosiglitazona kombinētai terapijai.

Tomēr gan ar šķidruma aizturi saistīto blakusparādību, gan hipoglikēmijas risks ir palielināts, AVANDAMET lietojot kombinācijā ar insulīnu.

Rosiglitazons

Klīnisko pētījumu dati

Blakusparādības katrai terapijas shēmai turpmāk uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām un absolūtajam biežumam. No devas atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Blakusparādību biežuma kategorijās nav uzskaitīti citi faktori, ieskaitot dažādu pētījumu ilgumu, iepriekš esošo stāvokli un pacienta sākotnējos parametrus.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas konstatētas pārskatā par klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iekļauti vairāk nekā 5000 ar rosiglitazonu ārstēti pacienti. Katras orgānu sistēmas grupas ietvaros rosiglitazona monoterapijas blakusparādības tabulā uzskaitīts biežuma samazināšanās secībā. Katrā biežuma grupā blakusparādības ir uzskaitītas smaguma samazināšanās secībā.

1.tabula. Pēc rosiglitazona klīnisko pētījumu datiem apkopoto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā		
	Rosiglitazona monoterapija	Rosiglitazons ar metformīnu	Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
anēmija	Bieži	Bieži	Bieži
granulocitopēnija			Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
hiperholesterinēmija ¹	Bieži	Bieži	Bieži
hipertrigliceridēmija	Bieži		
hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Bieži
svara pieaugums	Bieži	Bieži	Bieži
ēstgribas palielināšanās	Bieži		
hipoglikēmija		Bieži	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
reibonis*		Bieži	
galvassāpes*			Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
sirds mazspēja ²		Bieži	Bieži
sirds išēmija ^{3*}	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
aizcietējums	Bieži	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
kaulu lūzumi ⁴	Bieži	Bieži	
mialģija*			Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
tūska	Bieži	Bieži	Ļoti bieži

*biežuma kategorija šo blakusparādību fona sastopamībai, kas iegūta no klīnisko pētījumu datiem par placebo grupu, ir "bieži".

¹ Par hiperholesterinēmiju tika ziņots līdz 5,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu (monoterapija, divkārsā vai trīskāršā perorāla terapija). Paaugstinātais kopējā holesterīna līmenis bija saistīts gan ar ZBL holesterīna, gan ar ABL holesterīna daudzuma palielināšanos, bet kopējā holesterīna : ABL holesterīna attiecība nemainījās vai uzlabojās ilgstošos pētījumos. Šī palielināšanās kopumā parasti bija viegla vai mērena un parasti neprasīja terapijas pārtraukšanu.

² Biežāka sirds mazspējas rašanās tika novērota, ja rosiglitazons tika pievienots terapijas shēmām ar sulfonilurīnvielu (divkārsā vai trīskāršā terapijā), un biežāk radās, lietojot 8 mg rosiglitazona, salīdzinot ar 4 mg rosiglitazona (kopējā dienas deva). Sirds mazspējas biežums trīskāršas perorālas terapijas gadījumā bija 1,4% galvenajā dubultaklajā pētījumā, salīdzinot ar 0,4%, lietojot metformīna plus sulfonilurīnvielas divkārsā terapiju. Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%.

Placebo kontrolētā vienu gadu ilgā pētījumā pacientiem ar I-II klases sastrēguma sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) reāla vai iespējama sirds mazspējas pasliktināšanās radās 6,4% ar rosiglitazonu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,5% pacientu, kas lietoja placebo.

³ 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds išēmiju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [risks 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, kuri saņem nitrātus diagnosticētas sirds išēmiskās 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 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 ar 5,1% (1,5 pacientēm uz 100 pacientgadiem) pacientēm, kuras 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%, risks attiecība 1,57 (95% TI 1,26 – 1,97)]. Lūzumu risks sievietēm, salīdzinot ar kontrolgrupu [11,5% pret 6,3%, risks attiecība 1,82 (95% TI 1,37 – 2,41)], bija lielāks nekā vīriešiem, salīdzinot ar kontrolgrupu [5,3% pret 4,3%, risks 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).

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, bija tikpat bieži kā, lietojot placebo (0,2%) un mazāka nekā, lietojot salīdzinošu aktīvo vielu (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 novērošanas dati

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2. tabulā uzskaitītās blakusparādības tika novērotas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā.

2.tabula. Rosiglitazona pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
straujš un pārmērīgs svara pieaugums	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi)	
anafilaktiska reakcija	Ļoti reti
Acu bojājumi	
Makulāra tūska	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
Sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos ⁵	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi (skatīt Imūnās sistēmas traucējumi)	
angioneirotiskā tūska	Ļoti reti
ādas reakcijas (piemēram, nātrene, nieze, izsitumi)	Ļoti reti

⁵ Retos gadījumos ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti un hepatocelulāru disfunkciju. Ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.

Metformīns

Klīnisko pētījumu dati un pēcreģistrācijas novērošanas dati

3.tabulā blakusparādības uzskaitītas pa orgānu sistēmām un atbilstoši rašanās biežumam. Biežuma kategorijas pamatojas uz informāciju, kas sniegta metformīna zāļu aprakstā, kas ir pieejams ES.

3.tabula. Metformīna klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
gastrointestināli simptomi ⁶	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
laktacidoze	Ļoti reti
B12 vitamīna deficīts ⁷	Ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi	
metāliska piegarša mutē	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi	Ļoti reti
hepatīts	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nātrene	Ļoti reti
eritēma	Ļoti reti
nieze	Ļoti reti

⁶ Gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

⁷ Ilgstoša metformīna terapija ir bijusi saistīta ar B12 vitamīna samazinātu uzsūkšanos, kas ļoti reti var izraisīt klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piem., megaloblastisku anēmiju).

4.9 Pārdozēšana

Nav pieejami dati par AVANDAMET pārdozēšanu.

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

Metformīna izteikta pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze, tomēr rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATĶ kods: A10BD03

AVANDAMET sastāvā ir kombinēti divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: rosiglitazona maleāts – tiazolidīndionu grupas pārstāvis, un metformīna hidrohlorīds – biguanīdu grupas pārstāvis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet biguanīdi galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes produkciju aknās.

Rosiglitazons

Rosiglitazons ir selektīvs PPAR γ (peroksisomālie proliferatoru aktivētie gamma receptori) nukleāro receptoru agonists, tiazolidīdionu 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 kombinācijā ar metformīnu samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikēmijas kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem kombinēta terapija ar rosiglitazonu un 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 uzlabošanos (*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.

197 bērniem (10 – 17 g.v.) ar 2. tipa cukura diabētu tika veikts 24 nedēļu ilgs aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums (rosiglitazons līdz 8 mg dienā vai metformīns līdz 2000 mg dienā). Statistiski nozīmīga *HbA1c* uzlabošanās no sākotnējā līmeņa tika sasniegta tikai metformīna grupā. Faktu, ka rosiglitazons nav sliktāks par metformīnu, pierādīt neizdevās. Pēc ārstēšanas ar rosiglitazonu bērniem netika novērots jauns drošības risks, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Bērniem ilgstošas efektivitātes un drošības dati nav pieejami.

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 (riska koeficients 0,37, TI 0,30 – 0,45), un par 32%, salīdzinot ar metformīnu (riska 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 analizē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja korigētu 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 $p < 0,0001$). Korigētu 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 (riskā 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.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar hipoglikemizējošu darbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var iedarboties ar trīs mehānismu palīdzību:

- samazinot glikozes producēšanu aknās, kavējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi,
- muskuļos, mēreni palielinot insulīna jutību, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un utilizāciju,
- aizkavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina specifisko membrānas glikozes transportētāju (GLUT-1 un GLUT-4) transportēšanas spēju.

Cilvēka organismā metformīns, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas ir konstatēts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos vidēja ilguma un ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā tika pierādīta intensīvas asins glikozes līmeņa kontroles ilglaicīgā labvēlīgā ietekme 2. tipa diabēta slimniekiem. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas terapijas ar diētu vien, tika konstatēts:

- jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska ievērojama samazināšanās metformīna grupā (29,8 gadījumi / 1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vien (43,3 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām, (40,1 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$
- ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 7,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 12,7 gadījumi / 1000 pacientgadiem, $p=0,017$
- vispārējās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 13,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 20,6 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām – 18,9 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,021$)
- miokarda infarkta absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 11 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 18 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

AVANDAMET

Uzsūkšanās

Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp AVANDAMET tabletēs esošā rosiglitazona un metformīna uzsūkšanās raksturlielumiem un tiem, kas tika konstatēti rosiglitazona maleāta un metformīna hidrohlorīda tabletēm.

Uzturs neietekmēja rosiglitazona vai metformīna AUC, dodot AVANDAMET veseliem brīvprātīgajiem. Paēdušam cilvēkam C_{max} bija mazāka (22% rosiglitazonam un 15% metformīnam), un t_{max} bija aizkavēts (apmēram par 1,5 stundām rosiglitazonam un par 0,5 stundām metformīnam). Uztura ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo AVANDAMET atsevišķo aktīvo vielu 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 antidiabētiskajā 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 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.

Īpašas pacientu grupas:

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

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētikas analīzē ar 96 bērniem vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu no 35 līdz 178 kg tika noteikts vienāds vidējais CL/F bērniem un pieaugušiem. Individuālais CL/F bērnu populācijā bija tādā pašā intervālā kā individuāli pieaugušo dati. CL/F bija neatkarīga no vecuma, taču palielinājās, pieaugot ķermeņa masai bērnu populācijā.

Aknu funkciju traucējumi: 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 dažādiem pacientiem atšķīrās 7 reizes.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna devas t_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60%. Pēc perorālas lietošanas neabsorbēta daļa, kas tika konstatēta fecēs, bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīna parastās devas un devu shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta 24–48 stundu laikā un parasti bija

mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas tika konstatēta par 40% mazāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% mazāks AUC un par 35 min ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izplatīšanās

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga. Metformīns izplatās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā un rodas apmēram vienā un tajā pašā laikā. Iespējams, ka sarkanās asins šūnas ir izplatīšanas sekundārā vieta. Vidējais V_d ir 63–276 l robežās.

Metabolisms

Metformīns tiek izvadīts nemainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav identificēti metabolīti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas. Ja nieru darbība ir pavājināta, renālais klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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 gestācijas 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.

Metformīns

Pamatojoties uz drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un reprodukcijas toksicitātes standarta pētījumiem, ne-klīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Nātrija cietes glikolāts

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Povidons (E1201)

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PVDH/alumīnijs). Iepakojumi pa 28, 56, 112, 336 (3X112) un 360 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/1/03/258/001-003

EU/1/03/258/015

EU/1/03/258/019

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 20. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 2 mg/500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 2 mg *rosiglitazone* (rosiglitazona maleāta veidā) un 500 mg *metformin hydrochloride* (atbilst 390 mg metformīna brīvās bāzes).

Palīgvielas:

Katra tablete satur laktozi (apmēram 11 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Bāli sārtas apvalkotās tabletes ar simbolu “gsk” vienā pusē un “2/500” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

AVANDAMET ir indicēts 2. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai, it īpaši pacientiem ar lieko svaru:

- kuriem nav iespējams sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli ar maksimāli panesamo perorālo metformīna devu vien.
- trīskāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neraugoties uz divkāršu perorālu terapiju ar metformīna un sulfonilurīnvielas maksimālajām panesamajām devām (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

AVANDAMET parastā sākumdeva ir 4 mg rosiglitazona dienā plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda dienā.

Ja nepieciešama lielāka glikēmijas kontrole, pēc 8 nedēļām rosiglitazona devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Maksimālā ieteicamā AVANDAMET dienas deva ir 8 mg rosiglitazona plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda.

Kopējā AVANDAMET dienas deva jāsadala divās dalītās devās.

Var apsvērt devas pielāgošanu ar rosiglitazonu (pievienojot optimālajai metformīna devai), pirms pacients pāriet uz AVANDAMET.

Var arī apsvērt tiešu pāreju no metformīna monoterapijas uz AVANDAMET, ja tas atbilst slimnieka klīniskajam stāvoklim.

Lietojot AVANDAMET ēšanas laikā vai tūlīt pēc tās, var samazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu.

Trīskārša perorāla terapija (rosiglitazons, metformīns un sulfonilurīnviela) (skatīt apakšpunktu 4.4)

- Pacientiem, kuri lieto metformīnu un sulfonilurīnvielu: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var sākt lietot ar rosiglitazona devu 4 mg dienā un metformīna devu, kas aizvieto jau iepriekš lietoto devu. Rosiglitazona komponenta palielināšana līdz 8 mg dienā jāveic piesardzīgi, pēc klīniskā stāvokļa novērtēšanas, lai novērtētu ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību attīstības risku pacientam (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).
- Pacientiem, kuriem noteikta trīskārša perorāla terapija: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var aizvietot jau lietotās metformīna un rosiglitazona devas.

Ja tas ir piemērots, AVANDAMET var lietot, lai aizvietotu rosiglitazonu un metformīnu, kuri vienlaikus tiek lietoti jau esošajā divkāršās vai trīskāršās perorālās terapijas shēmā, lai padarītu terapiju vienkāršāku.

Vecāka gadagājuma pacienti

Tā kā metformīns tiek izdalīts caur nierēm un vecāka gadagājuma pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto AVANDAMET, regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

AVANDAMET nedrīkst lietot pacienti ar nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā $> 135 \mu\text{mol/l}$ vīriešiem un $> 110 \mu\text{mol/l}$ sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu $< 70 \text{ ml/min}$ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni un pusaudži

AVANDAMET nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par tā drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā (skatīt apakšpunktus 5.1 un 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

AVANDAMET ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu, metformīna hidrochlorīdu vai pret kādu no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (New York Heart Association (NYHA) I-IV klase)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtu vai hronisku slimību, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēju
 - nesen pārciestu miokarda infarktu
 - šoku
- aknu funkcijas traucējumiem
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu (skatīt apakšpunktu 4.4)
- diabētisku ketoacidozi vai diabētisku prekomu
- nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā $> 135 \mu\text{mol/l}$ vīriešiem un $> 110 \mu\text{mol/l}$ sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu $< 70 \text{ ml/min}$ (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtiem stāvokļiem, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratāciju
 - smagu infekciju
 - šoku
 - jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāru ievadīšanu (skatīt apakšpunktu 4.4)
 - zīdīšanas periods.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, kas var rasties metformīna uzkrāšanās dēļ. Reģistrētie laktacidozes gadījumi pacientiem, kuri lieto metformīnu, radās galvenokārt diabēta slimniekiem ar izteiktu nieru mazspēju. Laktacidozes rašanās biežumu var samazināt un tas jādara, novērtējot arī citus ar to saistītos riska faktorus, piemēram, slikti kontrolētu diabētu, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu mazspēju un citus ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze:

Laktacidozei ir raksturīgs acidotiska rakstura elpas trūkums, sāpes vēderā un hipotermija, kam seko koma. Diagnostiska laboratoriskā atrade ir samazināts asiņu pH, laktāta līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu koncentrācija un laktāta/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolisku acidozi, ārstēšana ar medikamentu jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāhospitalizē (skatīt apakšpunktu 4.9).

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm, regulāri jānosaka kreatinīna koncentrācija serumā:

- vismaz vienreiz gadā pacientiem ar normālu nieru darbību
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem ar kreatinīna līmeni serumā pie normas augšējās robežas un vecāka gadagājuma pacientiem.

Pavājināta nieru darbība vecāka gadagājuma pacientiem ir bieži un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro situācijās, kad var pavājināties nieru darbība, piemēram, uzsākot antihipertensīvu vai diurētisku līdzekļu terapiju vai sākot terapiju ar NSPL.

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. Visiem pacientiem it īpaši tiem, kuriem vienlaicīgi ordinēta insulīna terapija un arī sulfonilurīnvielas terapija, pacientiem ar paaugstinātu sirds mazspējas risku, pacientiem ar samazinātu sirds rezervi jākontrolē ar šķidruma aizturi saistītas blakusparādības, tai skaitā svara pieaugums un sirds mazspēja. AVANDAMET lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

AVANDAMET lietošana kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu vai insulīnu var būt saistīta ar palielinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Pieņemot lēmumu par AVANDAMET terapijas sākšanu kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu, jāapsver alternatīvas terapijas iespēja. Ieteicams pastiprināt pacienta uzraudzību, ja AVANDAMET tiek lietots kombinācijā, īpaši ar insulīnu, kā arī ar sulfonilurīnvielas preparātiem.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; arī par tūsķu 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, insulīna un rosiglitazona lietošana ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā, tāpēc vienlaicīga to lietošana var palielināt tūsķu 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 tūsķas un išēmiskas sirds slimības risku. Insulīnu rosiglitazona terapijai drīkst pievienot tikai izņēmuma 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, kuriem 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 akūtās fāzes laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu funkciju novērošana

Pēcreģistrācijas novērošanā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kuriem ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms AVANDAMET terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar AVANDAMET nedrīkst uzsākt, ja pirms ārstēšanas aknu enzīmu aktivitāte ir paaugstināta (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu) vai novēro jebkādas citas aknu slimības pazīmes. Ja AVANDAMET 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 AVANDAMET, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija jāpārtrauc.

Acu slimības

Pēcreģistrācijas novērošanā ir ziņots par diabētiskas makulāras tūskas rašanos vai pastiprināšanos un redzes asuma samazināšanos, lietojot tiazolidīnionus, tai skaitā rosiglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai ir vai nav tiešas saistības starp rosiglitazona lietošanu un makulāru tūsku. Ārstiem, kuri izraksta zāles, jābūt informētiem par makulāras tūskas iespējamību, ja pacienti ziņo par redzes asuma traucējumiem, un jāapsver pacienta nosūtīšana uz oftalmoloģisku izmeklēšanu.

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.

Anēmija

Ārstēšana ar rosiglitazonu saistīta ar no devas atkarīgu hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir zems hemoglobīna līmenis, ir palielināts anēmijas rašanās risks AVANDAMET terapijas laikā.

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem AVANDAMET kombinācijā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, var būt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešams pastiprināt pacienta uzraudzību un samazināt vienlaikus lietota līdzekļa devu.

Operācijas

Tā kā AVANDAMET satur metformīna hidrochlorīdu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānotās operācijas vispārējā narkozē, un parasti to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju. AVANDAMET satur aktīvo substanci - metformīnu, tāpēc tā lietošana jāpārtrauc pirms

izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla (skatīt apakšpunktu 4.5).

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, kuras tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Citi brīdinājumi

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

AVANDAMET jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai induktori (piem., rifampicīns), sakarā ar ietekmi uz rosiglitazona farmakokinētiku (skatīt apakšpunktu 4.5). AVANDAMET jālieto piesardzīgi arī tad, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles (piem. Cimetidīns) metformīna farmakokinētikas dēļ, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (skatīt apakšpunktu 4.5). Rūpīgi jāveic glikēmiskā kontrole. Jāapsver AVANDAMET devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa.

Visiem pacientiem jāturpina diēta ar ogļhidrātu uzņemšanas regulāru sadalījumu diennakts laikā. Pacientiem ar lieko svaru jāturpina diēta ar ierobežotu enerģētisko vērtību. Regulāri jāveic parastie laboratoriskie izmeklējumi diabēta kontrolei.

AVANDAMET tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst lietot pacienti ar retiemi 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 AVANDAMET, tomēr vienlaicīga aktīvās vielas 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 metformīnu).

Ir paaugstināts laktacidozes risks akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā (sevišķi badošanās, nepietiekamas uztura uzņemšanas vai aknu mazspējas gadījumā) AVANDAMET aktīvās vielas metformīna dēļ (skatīt apakšpunktu 4.4). Jāizvairās lietot alkoholu un medikamentus, kas satur alkoholu.

Katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot attiecībā uz kopējā renālā tubulārā transporta sistēmām. Ar septiņiem veseliem brīvprātīgajiem veiktā pētījumā tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots pa 400 mg divreiz dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50%, bet C_{max} – par 81%. Tādēļ jāapsver glikēmijas kontroles stingra monitorēšana, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un diabēta terapijas maiņa, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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 glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona un rifampicīna (CYP2C8 induktora) vienlaikus lietošana izraisīja rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi induktori (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt rosiglitazona iedarbību. Var būt nepieciešams palielināt rosiglitazona devu. Jāapsver rūpīga glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem vai inhibitoriem nav gaidāma.

Rosiglitazona vienlaicīga lietošana ar perorālajiem hipoglikemizējošajiem līdzekļiem glibenklamīdu vai 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.

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā uzkrājas metformīns un veidojas laktacidozes risks. Aktīvās vielas metformīna dēļ AVANDAMET lietošana jāpārtrauc pirms izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība

Glikokortikosteroīdiem (lietojot sistēmiski un lokāli), beta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacientam jābūt informētam par to un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, sevišķi terapijas sākumā. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

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

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos.

Nav pietiekamu datu par rosiglitazona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tādēļ AVANDAMET nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja paciente vēlas grūtniecību vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar AVANDAMET jāpārtrauc, ja vien gaidāmā lietderība mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Gan rosiglitazons, gan metformīns ir konstatēti eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot AVANDAMET bērna zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AVANDAMET neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk uzskaitītas blakusparādības katrai AVANDAMET sastāvdaļai. Fiksētu devu kombinācijai blakusparādības uzrādītas tikai tad, ja tās jau nav minētas attiecībā uz kādu no AVANDAMET sastāvdaļām vai ja tās radās biežāk nekā norādīts atsevišķajām sastāvdaļām.

Katras ārstēšanas shēmas blakusparādības ir sakārtotas turpmāk pēc orgānu sistēmas grupas un absolūtā biežuma. No devas lieluma atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Biežuma kategorijas neattiecas uz citiem faktoriem, tai skaitā atšķirīgu pētījuma ilgumu, iepriekš bijušiem stāvokļiem un pacienta sākotnējo raksturojumu. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas balstoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, neattiecas uz blakusparādību biežumu parastā klīniskā praksē. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

AVANDAMET

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

Klīniskā pētījuma dati (insulīna pievienošana terapijai ar AVANDAMET)

Vienā pētījumā ($n=322$), kurā terapija ar AVANDAMET tika papildināta ar insulīnu, jaunas blakusparādības netika novērotas papildus tām, kas jau atzīmētas vai nu AVANDAMET, vai rosiglitazona kombinētai terapijai.

Tomēr gan ar šķidruma aizturi saistīto blakusparādību, gan hipoglikēmijas risks ir palielināts, AVANDAMET lietojot kombinācijā ar insulīnu.

Rosiglitazons

Klīnisko pētījumu dati

Blakusparādības katrai terapijas shēmai turpmāk uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām un absolūtajam biežumam. No devas atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Blakusparādību biežuma kategorijās nav uzskaitīti citi faktori, ieskaitot dažādu pētījumu ilgumu, iepriekš esošo stāvokli un pacienta sākotnējos parametrus.

1.tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas konstatētas pārskatā par klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iekļauti vairāk nekā 5000 ar rosiglitazonu ārstēti pacienti. Katras orgānu sistēmas grupas ietvaros rosiglitazona monoterapijas blakusparādības tabulā uzskaitīts biežuma samazināšanās secībā. Katra biežuma grupējuma ietvaros blakusparādības ir uzskaitītas to smaguma samazināšanās secībā.

1.tabula. Pēc rosiglitazona klīnisko pētījumu datiem apkopoto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā		
	Rosiglitazona monoterapija	Rosiglitazons ar metformīnu	Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
anēmija	Bieži	Bieži	Bieži
granulocitopēnija			Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
hiperholesterinēmija ¹	Bieži	Bieži	Bieži
hipertrigliceridēmija	Bieži		
hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Bieži
svara pieaugums	Bieži	Bieži	Bieži
ēstgribas palielināšanās	Bieži		
hipoglikēmija		Bieži	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
reibonis*		Bieži	
galvassāpes*			Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
sirds mazspēja ²		Bieži	Bieži
sirds išēmija ^{3*}	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
aizcietējums	Bieži	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
kaulu lūzumi ⁴	Bieži	Bieži	
mialģija*			Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
tūska	Bieži	Bieži	Ļoti bieži

*biežuma kategorija šo blakusparādību fona sastopamībai, kas iegūta no klīnisko pētījumu datiem par placebo grupu, ir "bieži".

¹ Par hiperholesterinēmiju tika ziņots līdz 5,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu (monoterapija, divkārsā vai trīskāršā perorāla terapija). Paaugstinātais kopējā holesterīna līmenis bija saistīts gan ar ZBL holesterīna, gan ar ABL holesterīna daudzuma palielināšanos, bet kopējā holesterīna : ABL holesterīna attiecība nemainījās vai uzlabojās ilgstošos pētījumos. Šī palielināšanās kopumā parasti bija viegla vai mērena un parasti neprasīja terapijas pārtraukšanu.

² Biežāka sirds mazspējas rašanās tika novērota, ja rosiglitazons tika pievienots terapijas shēmām ar sulfonilurīnvielu (divkārsā vai trīskāršā terapijā), un biežāk radās, lietojot 8 mg rosiglitazona, salīdzinot ar 4 mg rosiglitazona (kopējā dienas deva). Sirds mazspējas biežums trīskāršas perorālas terapijas gadījumā bija 1,4% galvenajā dubultaklajā pētījumā, salīdzinot ar 0,4%, lietojot metformīna plus sulfonilurīnvielas divkārsā terapiju. Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%.

Placebo kontrolētā vienu gadu ilgā pētījumā pacientiem ar I-II klases sastrēguma sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) reāla vai iespējama sirds mazspējas pasliktināšanās radās 6,4% ar rosiglitazonu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,5% pacientu, kas lietoja placebo.

³ 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds išēmiju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [risika 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 išēmiskās 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 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 ar 5,1% (1,5 pacientēm uz 100 pacientgadiem) pacientēm, kuras 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).

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, bija tikpat bieži kā, lietojot placebo (0,2%) un mazāka nekā, lietojot salīdzinošu aktīvo vielu (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 novērošanas dati

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2. tabulā uzskaitītās blakusparādības tika novērotas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā.

2.tabula. Rosiglitazona pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
straujš un pārmērīgs svara pieaugums	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi)	
anafilaktiskā reakcija	Ļoti reti
Acu bojājumi	
Makulāra tūska	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos ⁵	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi (skatīt Imūnās sistēmas traucējumi)	
angioneirotiskā tūska	Ļoti reti
ādas reakcijas (piem., nātrene, nieze, izsitumi)	Ļoti reti

⁵ Retos gadījumos ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti un hepatocelulāru disfunkciju. Ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.

Metformīns

Klīnisko pētījumu dati un pēcreģistrācijas novērošanas dati

3.tabulā blakusparādības uzskaitītas pa orgānu sistēmām un atbilstoši rašanās biežumam. Biežuma kategorijas pamatojas uz informāciju, kas sniegta metformīna zāļu aprakstā, kas ir pieejams ES.

3.tabula. Metformīna klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
gastrointestināli simptomi ⁶	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Laktacidoze	Ļoti reti
B12 vitamīna deficīts ⁷	Ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi	
metāliska piegarša mutē	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi	Ļoti reti
hepatīts	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nātrene	Ļoti reti
eritēma	Ļoti reti
nieze	Ļoti reti

⁶ Gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

⁷ Ilgstoša metformīna terapija ir bijusi saistīta ar B12 vitamīna samazinātu uzsūkšanos, kas ļoti reti var izraisīt klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piem., megaloblastisku anēmiju).

4.9 Pārdozēšana

Nav pieejami dati par AVANDAMET pārdozēšanu.

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

Metformīna izteikta pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze, tomēr rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATĶ kods: A10BD03

AVANDAMET sastāvā ir kombinēti divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: rosiglitazona maleāts – tiazolidīndionu grupas pārstāvis, un metformīna hidrohlorīds – biguanīdu grupas pārstāvis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet biguanīdi galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes produkciju aknās.

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 radā zemādas tauku daudzuma pieaugums ar viscerālo un intrahepatisko tauku daudzuma samazināšanos.

Saskaņā ar darbības mehānismu, rosiglitazons kombinācijā ar metformīnu samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikēmijas kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem kombinēta terapija ar rosiglitazonu un 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 uzlabošanos (*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.

197 bērniem (10 – 17 g.v.) ar 2. tipa cukura diabētu tika veikts 24 nedēļu ilgs aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums (rosiglitazons līdz 8 mg dienā vai metformīns līdz 2000 mg dienā). Statistiski nozīmīga *HbA1c* uzlabošanās no sākotnējā līmeņa tika sasniegta tikai metformīna grupā. Faktu, ka rosiglitazons nav sliktāks par metformīnu, pierādīt neizdevās. Pēc ārstēšanas ar rosiglitazonu bērniem netika novērots jauns drošības risks, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Bērniem ilgstošas efektivitātes un drošības dati nav pieejami.

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 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 parametragadījumu 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 korigētu 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 $p < 0,0001$). Korigētu 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 (riskā 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.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar hipoglikemizējošu darbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var iedarboties ar trīs mehānismu palīdzību:

- samazinot glikozes producēšanu aknās, kavējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi
- muskuļos, mēreni palielinot insulīna jutību, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un utilizāciju
- aizkavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi.

Metformīns palielina specifisko membrānas glikozes transportētāju (GLUT-1 un GLUT-4) transportēšanas spēju.

Cilvēka organismā metformīns, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas ir konstatēts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos vidēja ilguma un ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā tika pierādīta intensīvas asins glikozes līmeņa kontroles ilglaicīgā labvēlīgā ietekme 2. tipa diabēta slimniekiem. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas terapijas ar diētu vien, tika konstatēts:

- jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska ievērojama samazināšanās metformīna grupā (29,8 gadījumi / 1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vien (43,3 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām, (40,1 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$
- ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 7,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 12,7 gadījumi / 1000 pacientgadiem, $p=0,017$
- vispārējās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 13,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 20,6 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām – 18,9 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,021$)
- miokarda infarkta absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 11 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 18 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

AVANDAMET

Uzsūkšanās

Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp AVANDAMET tabletēs esošā rosiglitazona un metformīna uzsūkšanās raksturlielumiem un tiem, kas tika konstatēti rosiglitazona maleāta un metformīna hidrohlorīda tabletēm.

Uzturs neietekmēja rosiglitazona vai metformīna AUC, dodot AVANDAMET veseliem brīvprātīgajiem. Paēdušam cilvēkam C_{max} bija mazāka (22% rosiglitazonam un 15% metformīnam), un t_{max} bija aizkavēts (apmēram par 1,5 stundām rosiglitazonam un par 0,5 stundām metformīnam). Uztura ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo AVANDAMET atsevišķo aktīvo vielu 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 1,75stundas). 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 antidiabētiskajā 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 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.

Īpašas pacientu grupas

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

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētikas analīzē ar 96 bērniem vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu no 35 līdz 178 kg tika noteikts vienāds vidējais CL/F bērniem un pieaugušiem. Individuālais CL/F bērnu populācijā bija tādā pašā intervālā kā individuāli pieaugušo dati. CL/F bija neatkarīga no vecuma, taču palielinājās, pieaugot ķermeņa masai bērnu populācijā.

Aknu funkciju traucējumi: 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 dažādiem pacientiem atšķīrās 7 reizes.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna devas t_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60%. Pēc perorālas lietošanas neabsorbēta daļa, kas tika konstatēta fecēs, bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīna parastās devas un devu shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta 24–48 stundu laikā un parasti bija

mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas tika konstatēta par 40% mazāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% mazāks AUC un par 35 min ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izplatīšanās

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga. Metformīns izplatās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā un rodas apmēram vienā un tajā pašā laikā. Iespējams, ka sarkanās asins šūnas ir izplatīšanas sekundārā vieta. Vidējais V_d ir 63–276 l robežās.

Metabolisms

Metformīns tiek izvadīts nemainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav identificēti metabolīti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas. Ja nieru darbība ir pavājināta, renālais klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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 gestācijas 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.

Metformīns

Pamatojoties uz drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un reprodukcijas toksicitātes standarta pētījumiem, ne-klīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Nātrija cietes glikolāts

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Povidons (E1201)

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Sarkanais dzelzs oksīds (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PVDH/alumīnijs). Iepakojumi pa 28, 56, 112, 336 (3X112) un 360 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/1/03/258/004-006

EU/1/03/258/016

EU/1/03/258/020

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 20. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 2 mg *rosiglitazone* (rosiglitazona maleāta veidā) un 1000 mg *metformin hydrochloride* (atbilst 780 mg metformīna brīvās bāzes).

Palīgvielas:

Katra tablete satur laktozi (apmēram 11 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Dzeltenas apvalkotās tabletes ar simbolu “gsk” vienā pusē un “2/1000” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

AVANDAMET ir indicēts 2. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai, it īpaši pacientiem ar lieko svaru:

- kuriem nav iespējams sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli ar maksimāli panesamo perorālo metformīna devu vien.
- trīskāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neraugoties uz divkāršu perorālu terapiju ar metformīna un sulfonilurīnvielas maksimālajām panesamajām devām (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

Dažādām devu shēmām ir pieejami atbilstoši AVANDAMET stiprumi.

AVANDAMET parastā sākumdeva ir 4 mg rosiglitazona dienā plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda dienā.

Ja nepieciešama lielāka glikēmijas kontrole, pēc 8 nedēļām rosiglitazona devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Maksimālā ieteicamā AVANDAMET dienas deva ir 8 mg rosiglitazona plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda.

Kopējā AVANDAMET dienas deva jādod divās dalītās devās.

Var apsvērt devas pielāgošanu ar rosiglitazonu (pievienojot optimālajai metformīna devai), pirms pacients pāriet uz AVANDAMET.

Var arī apsvērt tiešu pāreju no metformīna monoterapijas uz AVANDAMET, ja tas atbilst slimnieka klīniskajam stāvoklim.

Lietojot AVANDAMET ēšanas laikā vai tūlīt pēc tās, var samazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu.

Trīskārša perorāla terapija (rosiglitazons, metformīns un sulfonilurīnviela) (skatīt apakšpunktu 4.4)

- Pacientiem, kuri lieto metformīnu un sulfonilurīnvielu: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var sākt lietot ar rosiglitazona devu 4 mg dienā un metformīna devu, kas aizvieto jau iepriekš lietoto devu. Rosiglitazona komponenta palielināšana līdz 8 mg dienā jāveic piesardzīgi, pēc klīniskā stāvokļa novērtēšanas, lai novērtētu ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību attīstības risku pacientam (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).
- Pacientiem, kuriem noteikta trīskārša perorāla terapija: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var aizvietot jau lietotās metformīna un rosiglitazona devas.

Ja tas ir piemērots, AVANDAMET var lietot, lai aizvietotu rosiglitazonu un metformīnu, kuri vienlaikus tiek lietoti jau esošajā divkāršās vai trīskāršās perorālās terapijas shēmā, lai padarītu terapiju vienkāršāku.

Vecāka gadagājuma pacienti

Tā kā metformīns tiek izdalīts caur nierēm un vecāka gadagājuma pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto AVANDAMET, regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

AVANDAMET nedrīkst lietot pacienti ar nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā > 135 μmol/l vīriešiem un > 110 μmol/l sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu < 70 ml/min (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni un pusaudži

AVANDAMET nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par tā drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā (skatīt apakšpunktus 5.1 un 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

AVANDAMET ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu, pret metformīna hidrochlorīdu vai pret kādu no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (New York Heart Association (NYHA) I-IV klase)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtu vai hronisku slimību, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēju
 - neseno pārciestu miokarda infarktu
 - šoku
- aknu funkcijas traucējumiem
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu (skatīt apakšpunktu 4.4)
- diabētisku ketoacidozi vai diabētisku prekomu
- nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā > 135 μmol/l vīriešiem un > 110 μmol/l sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu < 70 ml/min (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtiem stāvokļiem, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratāciju
 - smagu infekciju
 - šoku
 - jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāru ievadīšanu (skatīt apakšpunktu 4.4)
- zīdīšanas periods.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, kas var rasties metformīna uzkrāšanās dēļ. Reģistrētie laktacidozes gadījumi pacientiem, kuri lieto metformīnu, radās galvenokārt diabēta slimniekiem ar izteiktu nieru mazspēju. Laktacidozes rašanās biežumu var samazināt un tas jādara, novērtējot arī citus ar to saistītos riska faktorus, piemēram, slikti kontrolētu diabētu, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu mazspēju un citus ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze:

Laktacidozei ir raksturīgs acidotiska rakstura elpas trūkums, sāpes vēderā un hipotermija, kam seko koma. Diagnostiska laboratoriskā atrade ir samazināts asiņu pH, laktāta līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu koncentrācija un laktāta/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolisku acidozi, ārstēšana ar medikamentu jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāhospitalizē (skatīt apakšpunktu 4.9).

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm, regulāri jānosaka kreatinīna koncentrācija serumā:

- vismaz vienreiz gadā pacientiem ar normālu nieru darbību
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem ar kreatinīna līmeni serumā pie normas augšējās robežas un vecāka gadagājuma pacientiem.

Pavājināta nieru darbība vecāka gadagājuma pacientiem ir bieži un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro situācijās, kad var pavājināties nieru darbība, piemēram, uzsākot antihipertensīvu vai diurētisku līdzekļu terapiju vai sākot terapiju ar NSPL.

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. Visiem pacientiem it īpaši tiem, kuriem vienlaicīgi ordinēta insulīna terapija un arī sulfonilurīnvielas terapija, pacientiem ar paaugstinātu sirds mazspējas risku, pacientiem ar samazinātu sirds rezervi jākontrolē ar šķidruma aizturi saistītas blakusparādības, tai skaitā svara pieaugums un sirds mazspēja. AVANDAMET lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

AVANDAMET lietošana kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu vai insulīnu var būt saistīta ar palielinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Pieņemot lēmumu par AVANDAMET terapijas sākšanu kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu, jāapsver alternatīvas terapijas iespēja. Ieteicams pastiprināt pacienta uzraudzību, ja AVANDAMET tiek lietots kombinācijā, īpaši ar insulīnu, kā arī ar sulfonilurīnvielas preparātiem.

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, insulīna 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 izņēmuma 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, kuriem 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

Pēcreģistrācijas novērošanā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kuriem ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms AVANDAMET terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar AVANDAMET nedrīkst uzsākt, ja pirms ārstēšanas aknu enzīmu aktivitāte ir paaugstināta (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu) vai novēro jebkādas citas aknu slimības pazīmes. Ja AVANDAMET 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 AVANDAMET, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija jāpārtrauc.

Acu slimības

Pēcreģistrācijas novērošanā ir ziņots par diabētiskas makulāras tūskas rašanos vai pastiprināšanos un redzes asuma samazināšanos, lietojot tiazolidīdionus, tai skaitā rosiglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai ir vai nav tiešas saistības starp rosiglitazona lietošanu un makulāru tūsku. Ārstiem, kuri izraksta zāles, jābūt informētiem par makulāras tūskas iespējamību, ja pacienti ziņo par redzes asuma traucējumiem, un jāapsver pacienta nosūtīšana uz oftalmoloģisku izmeklēšanu.

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.

Anēmija

Ārstēšana ar rosiglitazonu saistīta ar no devas atkarīgu hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir zems hemoglobīna līmenis, ir palielināts anēmijas rašanās risks AVANDAMET terapijas laikā.

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem AVANDAMET kombinācijā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, var būt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešams pastiprināt pacienta uzraudzību un samazināt vienlaikus lietotā līdzekļa devu.

Operācijas

Tā kā AVANDAMET satur metformīna hidrohlorīdu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānotās operācijas vispārējā narkozē, un parasti to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju. AVANDAMET satur aktīvo substanci - metformīnu, tāpēc tā lietošana jāpārtrauc pirms izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla (skatīt apakšpunktu 4.5).

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, kuras tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Citi brīdinājumi

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

AVANDAMET jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai induktori (piem., rifampicīns), sakarā ar ietekmi uz rosiglitazona farmakokinētiku (skatīt apakšpunktu 4.5). AVANDAMET jālieto piesardzīgi arī tad, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns) metformīna farmakokinētikas dēļ (skatīt apakšpunktu 4.5). Rūpīgi jāveic glikēmiskā kontrole. Jāapsver AVANDAMET devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa.

Visiem pacientiem jāturpina diēta ar ogļhidrātu uzņemšanas regulāru sadalījumu diennakts laikā. Pacientiem ar lieko svaru jāturpina diēta ar ierobežotu enerģētisko vērtību. Regulāri jāveic parastie laboratoriskie izmeklējumi diabēta kontrolei.

AVANDAMET tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst lietot pacienti ar reti 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 AVANDAMET, tomēr vienlaicīga aktīvās vielas 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 metformīnu).

Ir paaugstināts laktacidozes risks akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā (sevišķi badošanās, nepietiekamas uztura uzņemšanas vai aknu mazspējas gadījumā) AVANDAMET aktīvās vielas metformīna dēļ (skatīt apakšpunktu 4.4). Jāizvairās lietot alkoholu un medikamentus, kas satur alkoholu.

Katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot attiecībā uz kopējā renālā tubulārā transporta sistēmām. Ar septiņiem veseliem brīvprātīgajiem veiktā pētījumā tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots pa 400 mg divreiz dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50%, bet C_{max} – par 81%. Tādēļ jāapsver glikēmijas kontroles stingra monitorēšana, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un diabēta terapijas maiņa, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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

Rosiglitazona un rifampicīna (CYP2C8 induktora) vienlaikus lietošana izraisa rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi induktori (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt rosiglitazona iedarbību. Var būt nepieciešams palielināt rosiglitazona devu. Jāapsver rūpīga glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem vai inhibitoriem nav gaidāma.

Rosiglitazona vienlaicīga lietošana ar perorālajiem hipoglikemizējošajiem līdzekļiem glibenklamīdu vai akarbozi neizraisa 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.

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā uzkrājas metformīns un veidojas laktacidozes risks. Aktīvās vielas metformīna dēļ AVANDAMET lietošana jāpārtrauc pirms izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība

Glikokortikosteroīdiem (lietojot sistēmiski un lokāli), beta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacientam jābūt informētam par to un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, sevišķi terapijas sākumā. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to. ACE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

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

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos.

Nav pietiekamu datu par rosiglitazona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tādēļ AVANDAMET nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja paciente vēlas grūtniecību vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar AVANDAMET jāpārtrauc, ja vien gaidāmā lietderība mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Gan rosiglitazons, gan metformīns ir konstatēti eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot AVANDAMET bērna zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AVANDAMET neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk uzskaitītas blakusparādības katrai AVANDAMET sastāvdaļai. Fiksētu devu kombinācijai blakusparādības uzrādītas tikai tad, ja tās jau nav minētas attiecībā uz kādu no AVANDAMET sastāvdaļām vai ja tās radās biežāk nekā norādīts atsevišķajām sastāvdaļām.

Katras ārstēšanas shēmas blakusparādības ir sakārtotas turpmāk pēc orgānu sistēmas grupas un absolūtā biežuma. No devas lieluma atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Biežuma kategorijas neattiecas uz citiem faktoriem, tai skaitā atšķirīgu pētījuma ilgumu, iepriekš bijušiem stāvokļiem un pacienta sākotnējo raksturojumu. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas balstoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, neattiecas uz blakusparādību biežumu parastā klīniskā praksē. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

AVANDAMET

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

Klīniskā pētījuma dati (insulīna pievienošana terapijai ar AVANDAMET)

Vienā pētījumā (n=322), kurā terapija ar AVANDAMET tika papildināta ar insulīnu, jaunas blakusparādības netika novērotas papildus tām, kas jau atzīmētas vai nu AVANDAMET, vai rosiglitazona kombinētai terapijai.

Tomēr gan ar šķidruma aizturi saistīto blakusparādību, gan hipoglikēmijas risks ir palielināts, AVANDAMET lietojot kombinācijā ar insulīnu.

Rosiglitazons

Klīnisko pētījumu dati

Blakusparādības katrai terapijas shēmai turpmāk uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām un absolūtajam biežumam. No devas atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Blakusparādību biežuma kategorijās nav uzskaitīti citi faktori, ieskaitot dažādu pētījumu ilgumu, iepriekš esošo stāvokli un pacienta sākotnējos parametrus.

1.tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas konstatētas pārskatā par klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iekļauti vairāk nekā 5000 ar rosiglitazonu ārstēti pacienti. Katras orgānu sistēmas grupas ietvaros rosiglitazona monoterapijas blakusparādības tabulā uzskaitīts biežuma samazināšanās secībā. Katra biežuma sagrupējuma ietvaros blakusparādības ir uzskaitītas to smaguma samazināšanās secībā.

1.tabula. Pēc rosiglitazona klīnisko pētījumu datiem apkopoto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā		
	Rosiglitazona monoterapija	Rosiglitazons ar metformīnu	Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
anēmija	Bieži	Bieži	Bieži
granulocitopēnija			Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
hiperholesterinēmija ¹	Bieži	Bieži	Bieži
hipertrigliceridēmija	Bieži		
hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Bieži
svara pieaugums	Bieži	Bieži	Bieži
ēstgribas palielināšanās	Bieži		
hipoglikēmija		Bieži	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
reibonis*		Bieži	
galvassāpes*			Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
sirds mazspēja ²		Bieži	Bieži
sirds išēmija ^{3*}	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
aizcietējums	Bieži	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
kaulu lūzumi ⁴	Bieži	Bieži	
mialģija*			Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
tūska	Bieži	Bieži	Ļoti bieži

*biežuma kategorija šo blakusparādību fona sastopamībai, kas iegūta no klīnisko pētījumu datiem par placebo grupu, ir "bieži".

¹ Par hiperholesterinēmiju tika ziņots līdz 5,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu (monoterapija, divkārša vai trīskārša perorāla terapija). Paaugstinātais kopējā holesterīna līmenis bija saistīts gan ar ZBL holesterīna, gan ar ABL holesterīna daudzuma palielināšanos, bet kopējā holesterīna : ABL holesterīna attiecība nemainījās vai uzlabojās ilgstošos pētījumos. Šī palielināšanās kopumā parasti bija viegla vai mērena un parasti 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 trīskāršas perorālas terapijas gadījumā bija 1,4% galvenajā dubultaklajā pētījumā, salīdzinot ar 0,4%, lietojot metformīna plus sulfonilurīnvielas divkāršo terapiju. Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%.

Placebo kontrolētā vienu gadu ilgā pētījumā pacientiem ar I-II klases sastrēguma sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) reāla vai iespējama sirds mazspējas pasliktināšanās radās 6,4% ar rosiglitazonu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,5% pacientu, kas lietoja placebo.

³ 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds išēmiju 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 išēmiskās 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 pretdiabēta līdzekļiem vai placebo, neapstiprināja vai izslēdza iespējamo sirds išēmijas risku. Kopumā pieejamie dati par sirds išēmijas risku ir nepārliecinoši.

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 pacienšu uz 100 pacientgadiem), salīdzinot ar 5,1% (1,5 pacientēm uz 100 pacientgadiem) pacientēm, kuras 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).

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, bija tikpat bieži kā, lietojot placebo (0,2%) un mazāka nekā, lietojot salīdzinošu aktīvo vielu (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 novērošanas dati

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2. tabulā uzskaitītās blakusparādības tika novērotas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā.

2.tabula. Rosiglitazona pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
straujš un pārmērīgs svara pieaugums	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi)	
anafilaktiskā reakcija	Ļoti reti
Acu bojājumi	
Makulāra tūska	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos ⁵	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi (skatīt Imūnās sistēmas traucējumi)	
angioneirotiskā tūska	Ļoti reti
ādas reakcijas (piem., nātrene, nieze, izsitumi)	Ļoti reti

⁵ Retos gadījumos ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti un hepatocelulāru disfunkciju. Ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.

Metformīns

Klīnisko pētījumu dati un pēcreģistrācijas novērošanas dati

3.tabulā blakusparādības uzskaitītas pa orgānu sistēmām un atbilstoši rašanās biežumam. Biežuma kategorijas pamatojas uz informāciju, kas sniegta metformīna zāļu aprakstā, kas ir pieejams ES.

3.tabula. Metformīna klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
gastrointestināli simptomi ⁶	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
laktacidoze	Ļoti reti
B12 vitamīna deficīts ⁷	Ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi	
metāliska piegarša mutē	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi	Ļoti reti
hepatīts	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nātrene	Ļoti reti
eritēma	Ļoti reti
nieze	Ļoti reti

⁶ Gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

⁷ Ilgstoša metformīna terapija ir bijusi saistīta ar B12 vitamīna samazinātu uzsūkšanos, kas ļoti reti var izraisīt klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piem., megaloblastisku anēmiju).

4.9 Pārdozēšana

Nav pieejami dati par AVANDAMET pārdozēšanu.

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

Metformīna izteikta pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze, tomēr rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATĶ kods: A10BD03

AVANDAMET sastāvā ir kombinēti divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: rosiglitazona maleāts – tiazolidīndionu grupas pārstāvis, un metformīna hidrohlorīds – biguanīdu grupas pārstāvis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet biguanīdi galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes produkciju aknās.

Rosiglitazons

Rosiglitazons ir selektīvs PPAR γ (peroksisomālie proliferatoru aktivētie gamma receptori) nukleāro receptoru agonists, tiazolidīdionu 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 kombinācijā ar metformīnu samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikēmijas kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem kombinēta terapija ar rosiglitazonu un 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 uzlabošanos (*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.

197 bērniem (10 – 17 g.v.) ar 2. tipa cukura diabētu tika veikts 24 nedēļu ilgs aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums (rosiglitazons līdz 8 mg dienā vai metformīns līdz 2000 mg dienā).

Statistiski nozīmīga *HbA1c* uzlabošanās no sākotnējā līmeņa tika sasniegta tikai metformīna grupā. Faktu, ka rosiglitazons nav sliktāks par metformīnu, pierādīt neizdevās. Pēc ārstēšanas ar rosiglitazonu bērniem netika novērots jauns drošības risks, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Bērniem ilgstošas efektivitātes un drošības dati nav pieejami.

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 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 parametragadījumu 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 analizē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja korigētu 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 $p < 0,0001$). Korigētu 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 (riskā 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.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar hipoglikemizējošu darbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var iedarboties ar trīs mehānismu palīdzību:

- samazinot glikozes producēšanu aknās, kavējot glikoneogēnēzi un glikogenolīzi
- muskuļos, mēreni palielinot insulīna jutību, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un utilizāciju
- aizkavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi.

Metformīns palielina specifisko membrānas glikozes transportētāju (GLUT-1 un GLUT-4) transportēšanas spēju.

Cilvēka organismā metformīns, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas ir konstatēts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos vidēja ilguma un ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā tika pierādīta intensīvas asins glikozes līmeņa kontroles ilglaicīgā labvēlīgā ietekme 2. tipa diabēta slimniekiem. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas terapijas ar diētu vien, tika konstatēts:

- jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska ievērojama samazināšanās metformīna grupā (29,8 gadījumi / 1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vien (43,3 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām, (40,1 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$
- ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 7,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 12,7 gadījumi / 1000 pacientgadiem, $p=0,017$
- vispārējās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 13,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 20,6 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām – 18,9 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,021$)
- miokarda infarkta absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 11 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 18 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

AVANDAMET

Uzsūkšanās

Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp AVANDAMET tabletēs esošā rosiglitazona un metformīna uzsūkšanās raksturlielumiem un tiem, kas tika konstatēti rosiglitazona maleāta un metformīna hidrohlorīda tabletēm.

Uzturs neietekmēja rosiglitazona vai metformīna AUC, dodot AVANDAMET veseliem brīvprātīgajiem. Paēdušam cilvēkam C_{max} bija mazāka (22% rosiglitazonam un 15% metformīnam), un t_{max} bija aizkavēts (apmēram par 1,5 stundām rosiglitazonam un par 0,5 stundām metformīnam). Uztura ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo AVANDAMET atsevišķo aktīvo vielu 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 antidiabētiskajā 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 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.

Īpašas pacientu grupas:

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

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētikas analīzē ar 96 bērniem vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu no 35 līdz 178 kg tika noteikts vienāds vidējais CL/F bērniem un pieaugušiem. Individuālais CL/F bērnu populācijā bija tāda pašā intervālā kā individuāli pieaugušo dati. CL/F bija neatkarīga no vecuma, taču palielinājās, pieaugot ķermeņa masai bērnu populācijā.

Aknu funkciju traucējumi: 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 dažādiem pacientiem atšķīrās 7 reizes.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna devas t_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60%. Pēc perorālas lietošanas neabsorbēta daļa, kas tika konstatēta fecēs, bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīna parastās devas un devu shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta 24–48 stundu laikā un parasti bija

mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas tika konstatēta par 40% mazāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% mazāks AUC un par 35 min ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izplatīšanās

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga. Metformīns izplatās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā un rodas apmēram vienā un tajā pašā laikā. Iespējams, ka sarkanās asins šūnas ir izplatīšanas sekundārā vieta. Vidējais V_d ir 63–276 l robežās.

Metabolisms

Metformīns tiek izvadīts nemainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav identificēti metabolīti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas. Ja nieru darbība ir pavājināta, renālais klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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 gestācijas 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 diferenciaciju 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.

Metformīns

Pamatojoties uz drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un reprodukcijas toksicitātes standarta pētījumiem, ne-klīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Nātrija cietes glikolāts

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Povidons (E1201)

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PVDH/alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) un 180 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/1/03/258/007-009

EU/1/03/258/013

EU/1/03/258/017,

EU/1/03/258/021

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 20. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 4 mg *rosiglitazone* (rosiglitazona maleāta veidā) un 1000 mg *metformin hydrochloride* (atbilst 780 mg metformīna brīvās bāzes).

Palīgvielas:

Katra tablete satur laktozi (apmēram 23 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Sārtas apvalkotās tabletes ar simbolu “gsk” vienā pusē un “4/1000” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

AVANDAMET ir indicēts 2. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai, it īpaši pacientiem ar lieko svaru:

- kuriem nav iespējams sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli ar maksimāli panesamo perorālo metformīna devu vien.
- trīskāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neraugoties uz divkāršu perorālu terapiju ar metformīna un sulfonilurīnvielas maksimālajām panesamajām devām (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

Dažādām devu shēmām ir pieejami atbilstoši AVANDAMET stiprumi.

AVANDAMET parastā sākumdeva ir 4 mg rosiglitazona dienā plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda dienā.

Ja nepieciešama lielāka glikēmijas kontrole, pēc 8 nedēļām rosiglitazona devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Maksimālā ieteicamā AVANDAMET dienas deva ir 8 mg rosiglitazona plus 2000 mg metformīna hidrohlorīda.

Kopējā AVANDAMET dienas deva jānodalīta divās dalītās devās.

Var apsvērt devas pielāgošanu ar rosiglitazonu (pievienojot optimālajai metformīna devai), pirms pacients pāriet uz AVANDAMET.

Var arī apsvērt tiešu pāreju no metformīna monoterapijas uz AVANDAMET, ja tas atbilst slimnieka klīniskajam stāvoklim.

Lietojot AVANDAMET ēšanas laikā vai tūlīt pēc tās, var samazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu.

Trīskārša perorāla terapija (rosiglitazons, metformīns un sulfonilurīnviela) (skatīt apakšpunktu 4.4)

- Pacientiem, kuri lieto metformīnu un sulfonilurīnvielu: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var sākt lietot ar rosiglitazona devu 4 mg dienā un metformīna devu, kas aizvieto jau iepriekš lietoto devu. Rosiglitazona komponenta palielināšana līdz 8 mg dienā jāveic piesardzīgi, pēc klīniskā stāvokļa novērtēšanas, lai novērtētu ar šķidruma aizturi saistītu blakusparādību attīstības risku pacientam (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).
- Pacientiem, kuriem noteikta trīskārša perorāla terapija: ja tas ir piemērots, AVANDAMET var aizvietot jau lietotās metformīna un rosiglitazona devas.

Ja tas ir piemērots, AVANDAMET var lietot, lai aizvietotu rosiglitazonu un metformīnu, kuri vienlaikus tiek lietoti jau esošajā divkāršās vai trīskāršās perorālās terapijas shēmā, lai padarītu terapiju vienkāršāku.

Vecāka gadagājuma pacienti

Tā kā metformīns tiek izdalīts caur nierēm un vecāka gadagājuma pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto AVANDAMET, regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

AVANDAMET nedrīkst lietot pacienti ar nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā > 135 μmol/l vīriešiem un > 110 μmol/l sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu < 70 ml/min (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni un pusaudži

AVANDAMET nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par tā drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā (skatīt apakšpunktus 5.1 un 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

AVANDAMET ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu, pret metformīna hidrochlorīdu vai pret kādu no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (New York Heart Association (NYHA) I-IV klase)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtu vai hronisku slimību, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēju
 - neseno pārciestu miokarda infarktu
 - šoku
- aknu funkcijas traucējumiem
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu (skatīt apakšpunktu 4.4)
- diabētisku ketoacidozi vai diabētisku prekomu
- nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, t.i. kreatinīna līmeni serumā > 135 μmol/l vīriešiem un > 110 μmol/l sievietēm un/vai kreatinīna klīrensu < 70 ml/min (skatīt apakšpunktu 4.4)
- akūtiem stāvokļiem, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratāciju
 - smagu infekciju
 - šoku
 - jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāru ievadīšanu (skatīt apakšpunktu 4.4)
- zīdīšanas periods.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, kas var rasties metformīna uzkrāšanās dēļ. Reģistrētie laktacidozes gadījumi pacientiem, kuri lieto metformīnu, radās galvenokārt diabēta slimniekiem ar izteiktu nieru mazspēju. Laktacidozes rašanās biežumu var samazināt un tas jādara, novērtējot arī citus ar to saistītos riska faktorus, piemēram, slikti kontrolētu diabētu, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu mazspēju un citus ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze:

Laktacidozei ir raksturīgs acidotiska rakstura elpas trūkums, sāpes vēderā un hipotermija, kam seko koma. Diagnostiska laboratoriskā atrade ir samazināts asiņu pH, laktāta līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu koncentrācija un laktāta/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolisku acidozi, ārstēšana ar medikamentu jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāhospitalizē (skatīt apakšpunktu 4.9).

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm, regulāri jānosaka kreatinīna koncentrācija serumā:

- vismaz vienreiz gadā pacientiem ar normālu nieru darbību
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem ar kreatinīna līmeni serumā pie normas augšējās robežas un vecāka gadagājuma pacientiem.

Pavājināta nieru darbība vecāka gadagājuma pacientiem ir bieži ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro situācijās, kad var pavājināties nieru darbība, piemēram, uzsākot antihipertensīvu vai diurētisku līdzekļu terapiju vai sākot terapiju ar NSPL.

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. Iespējama šķidruma aiztures ieguldījums svara pieaugumā jāizvērtē individuāli, jo par strauju un pārmērīgu svara pieaugumu ļoti retos gadījumos ziņots kā par šķidruma aiztures pazīmi. Visiem pacientiem it īpaši tiem, kuriem vienlaicīgi ordinēta insulīna terapija un arī sulfonilurīnvielas terapija, pacientiem ar paaugstinātu sirds mazspējas risku, pacientiem ar samazinātu sirds rezervi jākontrolē ar šķidruma aizturi saistītas blakusparādības, tai skaitā svara pieaugums un sirds mazspēja. AVANDAMET lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

AVANDAMET lietošana kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu vai insulīnu var būt saistīta ar palielinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Pieņemot lēmumu par AVANDAMET terapijas sākšanu kopā ar sulfonilurīnvielas preparātu, jāapsver alternatīvas terapijas iespēja. Ieteicams pastiprināt pacienta uzraudzību, ja AVANDAMET tiek lietots kombinācijā, īpaši ar insulīnu, kā arī ar sulfonilurīnvielas preparātiem.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; arī par tūsku un sirds mazspēju biežāk ziņot 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, insulīna 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 izņēmuma 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, kuriem 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 akūtās fāzes laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu funkciju novērošana

Pēcreģistrācijas novērošanā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kuriem ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms AVANDAMET terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar AVANDAMET nedrīkst uzsākt, ja pirms ārstēšanas aknu enzīmu aktivitāte ir paaugstināta (ALAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu) vai novēro jebkādas citas aknu slimības pazīmes. Ja AVANDAMET 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 AVANDAMET, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija jāpārtrauc.

Acu slimības

Pēcreģistrācijas novērošanā ir ziņots par diabētiskas makulāras tūskas rašanos vai pastiprināšanos un redzes asuma samazināšanos, lietojot tiazolidīnionus, tai skaitā rosiglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai ir vai nav tiešas saistības starp rosiglitazona lietošanu un makulāru tūsku. Ārstiem, kuri izraksta zāles, jābūt informētiem par makulāras tūskas iespējamību, ja pacienti ziņo par redzes asuma traucējumiem, un jāapsver pacienta nosūtīšana uz oftalmoloģisku izmeklēšanu.

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.

Anēmija

Ārstēšana ar rosiglitazonu saistīta ar no devas atkarīgu hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir zems hemoglobīna līmenis, ir palielināts anēmijas rašanās risks AVANDAMET terapijas laikā.

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem AVANDAMET kombinācijā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, var būt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešams pastiprināt pacienta uzraudzību un samazināt vienlaikus lietotā līdzekļa devu.

Operācijas

Tā kā AVANDAMET satur metformīna hidrochlorīdu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānotās operācijas vispārējā narkozē, un parasti to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju. AVANDAMET satur aktīvo substanci - metformīnu, tāpēc tā lietošana jāpārtrauc pirms

izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla (skatīt apakšpunktu 4.5).

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, kuras tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Citi brīdinājumi

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

AVANDAMET jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai induktori (piem., rifampicīns), sakarā ar ietekmi uz rosiglitazona farmakokinētiku (skatīt apakšpunktu 4.5). AVANDAMET jālieto piesardzīgi arī tad, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns) metformīna farmakokinētikas dēļ (skatīt apakšpunktu 4.5). Rūpīgi jāveic glikēmiskā kontrole. Jāapsver AVANDAMET devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa. Visiem pacientiem jāturpina diēta ar ogļhidrātu uzņemšanas regulāru sadalījumu diennakts laikā. Pacientiem ar lieko svaru jāturpina diēta ar ierobežotu enerģētisko vērtību. Regulāri jāveic parastie laboratoriskie izmeklējumi diabēta kontrolei.

AVANDAMET tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst lietot pacienti ar retiemi 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 AVANDAMET, tomēr vienlaicīga aktīvās vielas 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 metformīnu).

Ir paaugstināts laktacidozes risks akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā (sevišķi badošanās, nepietiekamas uztura uzņemšanas vai aknu mazspējas gadījumā) AVANDAMET aktīvās vielas metformīna dēļ (skatīt apakšpunktu 4.4). Jāizvairās lietot alkoholu un medikamentus, kas satur alkoholu.

Katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (piem., cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot attiecībā uz kopējā renālā tubulārā transporta sistēmām. Ar septiņiem veseliem brīvprātīgajiem veiktā pētījumā tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots pa 400 mg divreiz dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50%, bet C_{max} – par 81%. Tādēļ jāapsver glikēmijas kontroles stingra monitorēšana, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un diabēta terapijas maiņa, ja vienlaikus tiek lietotas katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas renālās tubulārās sekrēcijas ceļā (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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 glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rosiglitazona un rifampicīna (CYP2C8 induktora) vienlaikus lietošana izraisa rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi induktori (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt rosiglitazona iedarbību. Var būt nepieciešams palielināt rosiglitazona devu. Jāapsver rūpīga glikēmiskās kontroles monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP2C9 substrātiem vai inhibitoriem nav gaidāma.

Rosiglitazona vienlaicīga lietošana ar perorālajiem hipoglikemizējošajiem līdzekļiem glibenklamīdu vai akarbozi neizraisa 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.

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā uzkrājas metformīns un veidojas laktacidozes risks. Aktīvās vielas metformīna dēļ AVANDAMET lietošana jāpārtrauc pirms izmeklēšanas vai tās laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc tās, un tikai pēc tam, kad ir atkārtoti novērtēta nieru darbība un konstatēts, ka tā ir normāla.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība

Glikokortikosteroīdiem (lietojot sistēmiski un lokāli), beta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacientam jābūt informētam par to un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, sevišķi terapijas sākumā. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, hipoglikēmiskā medikamenta deva jāpielāgo citu medikamentu terapijas laikā un, pārtraucot to.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

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

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos.

Nav pietiekamu datu par rosiglitazona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Tādēļ AVANDAMET nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja paciente vēlas grūtniecību vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar AVANDAMET jāpārtrauc, ja vien gaidāmā lietderība mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Gan rosiglitazons, gan metformīns ir konstatēti eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot AVANDAMET bērna zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AVANDAMET neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk uzskaitītas blakusparādības katrai AVANDAMET sastāvdaļai. Fiksētu devu kombinācijai blakusparādības uzrādītas tikai tad, ja tās jau nav minētas attiecībā uz kādu no AVANDAMET sastāvdaļām vai ja tās radās biežāk nekā norādīts atsevišķajām sastāvdaļām.

Katras ārstēšanas shēmas blakusparādības ir sakārtotas turpmāk pēc orgānu sistēmas grupas un absolūtā biežuma. No devas lieluma atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz

rosiglitazona lielāko devu. Biežuma kategorijas neattiecas uz citiem faktoriem, tai skaitā atšķirīgu pētījuma ilgumu, iepriekš bijušiem stāvokļiem un pacienta sākotnējo raksturojumu. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas balstoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, neattiecas uz blakusparādību biežumu parastā klīniskā praksē. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

AVANDAMET

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

Klīniskā pētījuma dati (insulīna pievienošana terapijai ar AVANDAMET)

Vienā pētījumā ($n=322$), kurā terapija ar AVANDAMET tika papildināta ar insulīnu, jaunas blakusparādības netika novērotas papildus tām, kas jau atzīmētas vai nu AVANDAMET, vai rosiglitazona kombinētai terapijai.

Tomēr gan ar šķidruma aizturi saistīto blakusparādību, gan hipoglikēmijas risks ir palielināts, AVANDAMET lietojot kombinācijā ar insulīnu.

Rosiglitazons

Klīnisko pētījumu dati

Blakusparādības katrai terapijas shēmai turpmāk uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām un absolūtajam biežumam. No devas atkarīgu blakusparādību biežuma kategorijas attiecas uz rosiglitazona lielāko devu. Blakusparādību biežuma kategorijās nav uzskaitīti citi faktori, ieskaitot dažādu pētījumu ilgumu, iepriekš esošo stāvokli un pacienta sākotnējos parametrus

1.tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas konstatētas pārskatā par klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iekļauti vairāk nekā 5000 ar rosiglitazonu ārstēti pacienti. Katras orgānu sistēmas grupas ietvaros rosiglitazona monoterapijas blakusparādības tabulā uzskaitīts biežuma samazināšanās secībā. Katra biežuma sagrupējuma ietvaros blakusparādības ir uzskaitītas to smaguma samazināšanās secībā.

1.tabula. Pēc rosiglitazona klīnisko pētījumu datiem apkopoto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā		
	Rosiglitazona monoterapija	Rosiglitazons ar metformīnu	Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
anēmija	Bieži	Bieži	Bieži
granulocitopēnija			Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
hiperholesterinēmija ¹	Bieži	Bieži	Bieži
hipertrigliceridēmija	Bieži		
hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Bieži
svara pieaugums	Bieži	Bieži	Bieži
ēstgribas palielināšanās	Bieži		
hipoglikēmija		Bieži	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
reibonis*		Bieži	
galvassāpes*			Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
sirds mazspēja ²		Bieži	Bieži
sirds išēmija ^{3*}	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
aizcietējums	Bieži	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
kaulu lūzumi ⁴	Bieži	Bieži	
mialģija*			Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
tūska	Bieži	Bieži	Ļoti bieži

*biežuma kategorija šo blakusparādību fona sastopamībai, kas iegūta no klīnisko pētījumu datiem par placebo grupu, ir "bieži".

¹ Par hiperholesterinēmiju tika ziņots līdz 5,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu (monoterapija, divkārsā vai trīskārsā perorāla terapija). Paaugstinātais kopējā holesterīna līmenis bija saistīts gan ar ZBL holesterīna, gan ar ABL holesterīna daudzuma palielināšanos, bet kopējā holesterīna : ABL holesterīna attiecība nemainījās vai uzlabojās ilgstošos pētījumos. Šī palielināšanās kopumā parasti bija viegla vai mērena un parasti neprasīja terapijas pārtraukšanu.

² Biežāka sirds mazspējas rašanās tika novērota, ja rosiglitazons tika pievienots terapijas shēmām ar sulfonilurīnvielu (divkārsā vai trīskārsā terapijā), un biežāk radās, lietojot 8 mg rosiglitazona, salīdzinot ar 4 mg rosiglitazona (kopējā dienas deva). Sirds mazspējas biežums trīskārsās perorālas terapijas gadījumā bija 1,4% galvenajā dubultaklajā pētījumā, salīdzinot ar 0,4%, lietojot metformīna plus sulfonilurīnvielas divkārsā terapiju. Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%.

Placebo kontrolētā vienu gadu ilgā pētījumā pacientiem ar I-II klases sastrēguma sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) reāla vai iespējama sirds mazspējas pasliktināšanās radās 6,4% ar rosiglitazonu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,5% pacientu, kas lietoja placebo

³ 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds išēmiju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [risika 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 išēmiskās 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 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 pacienšu uz 100 pacientgadiem), salīdzinot ar 5,1% (1,5 pacientēm uz 100 pacientgadiem) pacientēm, kuras 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).

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, bija tikpat bieži kā, lietojot placebo (0,2%) un mazāka nekā, lietojot salīdzinošu aktīvo vielu (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 novērošanas dati

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2. tabulā uzskaitītās blakusparādības tika novērotas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanas laikā.

2.tabula. Rosiglitazona pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
straujš un pārmērīgs svara pieaugums	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi)	
anafilaktiskā reakcija	Ļoti reti
Acu bojājumi	
Makulāra tūska	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos ⁵	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi (skatīt Imūnās sistēmas traucējumi)	
angioneirotiskā tūska	Ļoti reti
ādas reakcijas (piem., nātrene, nieze, izsitumi)	Ļoti reti

⁵ Retos gadījumos ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti un hepatocelulāru disfunkciju. Ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.

Metformīns

Klīnisko pētījumu dati un pēcreģistrācijas novērošanas dati

3.tabulā blakusparādības uzskaitītas pa orgānu sistēmām un atbilstoši rašanās biežumam. Biežuma kategorijas pamatojas uz informāciju, kas sniegta metformīna zāļu aprakstā, kas ir pieejams ES.

3.tabula. Metformīna klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

Blakusparādības	Biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
gastrointestināli simptomi ⁶	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
laktacidoze	Ļoti reti
B12 vitamīna deficīts ⁷	Ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi	
metāliska piegarša mutē	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
aknu darbības traucējumi	Ļoti reti
hepatīts	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nātrene	Ļoti reti
eritēma	Ļoti reti
nieze	Ļoti reti

⁶ Gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

⁷ Ilgstoša metformīna terapija ir bijusi saistīta ar B12 vitamīna samazinātu uzsūkšanos, kas ļoti reti var izraisīt klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piem., megaloblastisku anēmiju).

4.9 Pārdozēšana

Nav pieejami dati par AVANDAMET pārdozēšanu.

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

Metformīna izteikta pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze, tomēr rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATĶ kods: A10BD03

AVANDAMET sastāvā ir kombinēti divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: rosiglitazona maleāts – tiazolidīndionu grupas pārstāvis, un metformīna hidrohlorīds – biguanīdu grupas pārstāvis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet biguanīdi galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes produkciju aknās.

Rosiglitazons

Rosiglitazons ir selektīvs PPAR γ (peroksisomālie proliferatoru aktivētie gamma receptori) nukleāro receptoru agonists, tiazolidīdionu 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 kombinācijā ar metformīnu samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikēmijas kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem kombinēta terapija ar rosiglitazonu un 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 uzlabošanos (*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.

197 bērniem (10 – 17 g.v.) ar 2. tipa cukura diabētu tika veikts 24 nedēļu ilgs aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums (rosiglitazons līdz 8 mg dienā vai metformīns līdz 2000 mg dienā). Statistiski nozīmīga *HbA1c* uzlabošanās no sākotnējā līmeņa tika sasniegta tikai metformīna grupā. Faktu, ka rosiglitazons nav sliktāks par metformīnu, pierādīt neizdevās. Pēc ārstēšanas ar rosiglitazonu bērniem netika novērots jauns drošības risks, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Bērniem ilgstošas efektivitātes un drošības dati nav pieejami.

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 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 nusulfonilurīnvielas 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 parametragadījumu 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 (riskā 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.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar hipoglikemizējošu darbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var iedarboties ar trīs mehānismu palīdzību:

- samazinot glikozes produkcēšanu aknās, kavējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi,
- muskuļos, mēreni palielinot insulīna jutību, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un utilizāciju,
- aizkavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina specifisko membrānas glikozes transportētāju (GLUT-1 un GLUT-4) transportēšanas spēju.

Cilvēka organismā metformīns, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas ir konstatēts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos vidēja ilguma un ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā tika pierādīta intensīvas asins glikozes līmeņa kontroles ilglaicīgā labvēlīgā ietekme 2. tipa diabēta slimniekiem. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas terapijas ar diētu vien, tika konstatēts:

- jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska ievērojama samazināšanās metformīna grupā (29,8 gadījumi / 1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vien (43,3 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām, (40,1 gadījumi / 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$
- ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 7,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 12,7 gadījumi / 1000 pacientgadiem, $p=0,017$
- vispārējās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 13,5 gadījumi / 1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 20,6 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām – 18,9 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,021$)
- miokarda infarkta absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 11 gadījumi / 1000 pacientgadiem, diēta vien – 18 gadījumi / 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

AVANDAMET

Uzsūkšanās

Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp AVANDAMET tabletēs esošā rosiglitazona un metformīna uzsūkšanās raksturlielumiem un tiem, kas tika konstatēti rosiglitazona maleāta un metformīna hidrohlorīda tabletēm.

Uzturs neietekmēja rosiglitazona vai metformīna AUC, dodot AVANDAMET veseliem brīvprātīgajiem. Paēdušam cilvēkam C_{max} bija mazāka (22% rosiglitazonam un 15% metformīnam), un t_{max} bija aizkavēts (apmēram par 1,5 stundām rosiglitazonam un par 0,5 stundām metformīnam). Uztura ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo AVANDAMET atsevišķo aktīvo vielu 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 antidiabētiskajā 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 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.

Īpašas pacientu grupas:

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

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētikas analīzē ar 96 bērniem vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu no 35 līdz 178 kg tika noteikts vienāds vidējais CL/F bērniem un pieaugušiem. Individuālais CL/F bērnu populācijā bija tāda pašā intervālā kā individuāli pieaugušo dati. CL/F bija neatkarīga no vecuma, taču palielinājās, pieaugot ķermeņa masai bērnu populācijā.

Aknu funkciju traucējumi: 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 dažādiem pacientiem atšķīrās 7 reizes.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna devas t_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60%. Pēc perorālas lietošanas neabsorbēta daļa, kas tika konstatēta fecēs, bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīna parastās devas un devu shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta 24–48 stundu laikā un parasti bija

mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas tika konstatēta par 40% mazāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% mazāks AUC un par 35 min ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izplatīšanās

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga. Metformīns izplatās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā un rodas apmēram vienā un tajā pašā laikā. Iespējams, ka sarkanās asins šūnas ir izplatīšanas sekundārā vieta. Vidējais V_d ir 63–276 l robežās.

Metabolisms

Metformīns tiek izvadīts nemainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav identificēti metabolīti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas. Ja nieru darbība ir pavājināta, renālais klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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 gestācijas 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 diferenciaciju 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.

Metformīns

Pamatojoties uz drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un reprodukcijas toksicitātes standarta pētījumiem, ne-klīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Nātrija cietes glikolāts

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktozes monohidrāts

Povidons (E1201)

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Sarkanais dzelzs oksīds (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PVDH/alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) un 180 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/1/03/258/010-012

EU/1/03/258/014

EU/1/03/258/018

EU/1/03/258/022

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 20. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

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 Management 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.

PSURs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ik gadu iesniedz PSUR un citu drošības informāciju, ja vien CHMP nav nolemts citādi.

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 (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
(IZŅEMOT MULTIPAKAS)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 1 mg/500 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 1 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 500 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes
56 tabletes
112 tabletes
360 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
TIKAI MULTIPAKAS (3x112 TABLETES)**

-

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 1 mg/500 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 1 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 500 mg metformīna hidrohlīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka, kas sastāv no 3 iepakojumiem, katrā 112 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/015

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIDĒJAIS IEPAKOJUMS (BEZ ZILI IERĀMĒTĀ LAUKUMA)
TIKAI MULTIPAKAS (112 TABLETES)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 1 mg/500 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 1 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 500 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 tabletes.
No 3 iepakojumiem sastāvošas multipakas komponents, katrā 112 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/015

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

avandamet 1 mg/500 mg

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

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SmithKline Beecham Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
(IZŅEMOT MULTIPAKAS)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 2 mg/500 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 2 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 500 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes
56 tabletes
112 tabletes
360 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
TIKAI MULTIPAKAS (3x112 TABLETES)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 2 mg/500 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 2 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 500 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka, kas sastāv no 3 iepakojumiem, katrā 112 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIDĒJAIS IEPAKOJUMS (BEZ ZILI IERĀMĒTĀ LAUKUMA)
TIKAI MULTIPAKAS (3x112 TABLETES)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 2 mg/500 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 2 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 500 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 tabletes.
No 3 iepakojumiem sastāvošas multipakas komponents, katrā 112 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

avandamet 2 mg/500 mg

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

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SmithKline Beecham Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
(IZŅEMOT MULTIPAKAS)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 2 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
180 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
TIKAI MULTIPAKAS(2x56 TABLETES, KAS IEPAKOTAS CAURSPĪDĪGĀ PLĒVĒ)
TIKAI MULTIPAKAS (3x56 TABLETES, KAS IEPAKOTAS KASTĪTĒ)**

-

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

Katra tablete satur 2 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

Multipaka, kas sastāv no 2 iepakojumiem, katrā 56 apvalkotās tabletes
Multipaka, kas sastāv no 3 iepakojumiem, katrā 56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/013, 56 tabletes, 112 tablešu multipakas komponents
EU/1/03/258/017, 56 tabletes, 168 tablešu multipakas komponents

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIDĒJAIS IEPAKOJUMS (BEZ ZILI IERĀMĒTĀ LAUKUMA)
TIKAI MULTIPAKAS (56 TABLETES)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 2 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes
No 2 iepakojumiem sastāvošas multipakas komponents, katrā 56 apvalkotās tabletes

56 tabletes
No 3 iepakojumiem sastāvošas multipakas komponents, katrā 56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/013, 56 tabletes, 112 tablešu multipakas komponents
EU/1/03/258/017, 56 tabletes, 168 tablešu multipakas komponents

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 2 mg/1000 mg

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

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SmithKline Beecham Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
(IZŅEMOT MULTIPAKAS)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 4 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
180 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE (AR ZILI IERĀMĒTO LAUKUMU)
TIKAI MULTIPAKAS (2x56 TABLETES, KAS IEPAKOTAS CAURSPĪDĪGĀ PLĒVĒ)
TIKAI MULTIPAKAS (3x56 TABLETES, KAS IEPAKOTAS KASTĪTĒ)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

Katra tablete satur 4 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

Multipaka, kas sastāv no 2 iepakojumiem, katrā 56 apvalkotās tabletes
Multipaka, kas sastāv no 3 iepakojumiem, katrā 56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/014, 56 tabletes, 112 tablešu multipakas komponents
EU/1/03/258/018, 56 tabletes, 168 tablešu multipakas komponents

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIDĒJAIS IEPAKOJUMS (BEZ ZILI IERĀMĒTĀ LAUKUMA)
TIKAI MULTIPAKAS (56 TABLETES)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

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

Katra tablete satur 4 mg rosiglitazona (maleāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes.

No 2 iepakojumiem sastāvošas multipakas komponents, katrā 56 apvalkotās tabletes.

56 tabletes.

No 3 iepakojumiem sastāvošas multipakas komponents, katrā 56 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.

Lietot tikai atbilstoši ārsta norādījumiem.

Pirms zāļu lietošanas izlasiet 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

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/1/03/258/014, 56 tabletes, 112 tablešu multipakas komponents.
EU/1/03/258/018, 56 tabletes, 168 tablešu multipakas komponents.

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

avandamet 4 mg/1000 mg

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

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletes
rosiglitazone/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SmithKline Beecham Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

AVANDAMET 1 mg/500 mg apvalkotās tabletes
AVANDAMET 2 mg/500 mg apvalkotās tabletes
AVANDAMET 2 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
AVANDAMET 4 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
(rosiglitazone/metformin HCl)

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

1. KAS IR AVANDAMET UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Avandamet tabletes ir divu dažādu zāļu kombinācija – tās sauc par *rosiglitazonu* un *metformīnu*. 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 metformīns darbojas kopā, lai Jūsu organisms labāk izmantotu saražoto insulīnu, un palīdz samazināt Jūsu cukura līmeni asinīs līdz normālam līmenim. Avandamet var lietot vienu vai ar sulfonilurīnvielu – citām zālēm, ko lieto diabēta ārstēšanai.

2. PIRMS AVANDAMET LIETOŠANAS

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

Nelietojiet Avandamet šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija (*paaugstināta jutība*) pret rosiglitazonu vai metformīnu, vai kādu citu Avandamet sastāvdaļu (*norādītas 6. apakšpunktā*);**
- **ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai smaga stenokardijas lēkme, kas ārstēta slimnīcā;**
- **ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;**
- **ja Jums ir smagi elpošanas traucējumi;**
- **ja Jums ir aknu slimība;**
- **ja Jūs lietojat pārāk daudz alkohola - ja Jūs regulāri daudz dzerat alkoholu vai Jums dažkārt ir pamatīgas alkohola lietošanas periodi (plosti);**
- **ja Jums ir bijusi diabētiska ketoacidoze (diabēta komplikācija ar strauju ķermeņa masas zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu);**
- **ja Jums ir nieru slimība;**

- **ja Jums ir izteikta dehidratācija vai smaga infekcija** (skatīt 2. apakšpunktā 'Avandamet lietošanas laikā, Jūsu ārstam jāzina');
 - **ja Jums veiks rentgenoloģisku izmeklēšanu ar kontrastvielas injicēšanu** (skatīt 2. apakšpunktā 'Kamēr Jūs lietojat Avandamet, Jūsu ārstam jāzina');
 - **ja Jūs zīdāt bērnu** (skatīt 2. apakšpunktā 'Grūtniecība un zīdīšanas periods').
- ➔ **Pārrunājiet ar savu ārstu, ja domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Nelietojiet Avandamet.**

Īpaša piesardzība, lietojot Avandamet, nepieciešama šādos gadījumos

Avandamet 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 Avandamet var nebūt Jums piemērots.**

Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība

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

Var atsākties ovulācija

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

Tiks pārbaudīta Jūsu nieru darbība

Jūsu nieres jāpārbauda vismaz reizi gadā – biežāk, ja Jums ir vairāk par 65 gadiem vai ja Jūsu nieru darbība ir traucēta.

Avandamet lietošanas laikā Jūsu ārstam jāzina:

- **ja Jums iestājas dehidratācija** – piemēram, pēc stipras vemšanas, caurejas vai drudža. Tas var izraisīt izteiktu ūdens zudumu (*dehidratāciju*). Runājiet ar savu ārstu, jo Jums uz īsu laiku var būt nepieciešams pārtraukt Avandamet lietošanu;
- **ja Jums tiks veikta operācija vispārējā narkozē**. Jūsu ārsts ieteiks Jums pārtraukt Avandamet lietošanu vismaz 48 stundas pirms operācijas un pēc tās;
- **ja Jums veiks rentgenoloģisku izmeklēšanu, injicējot kontrastvielu**. Jūsu ārsts ieteiks Jums pārtraukt Avandamet lietošanu pirms rentgenoloģiskas izmeklēšanas un 48 stundas pēc tās. Ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību pirms ārstēšanas atsākšanas.

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.

Noteiktas zāles īpaši varētu ietekmēt cukura līmeni Jūsu asinīs:

- steroīdi (lieto **iekaisuma** ārstēšanai), piemēram, prednizolons vai deksametazons,
- beta-2-agonisti (lieto **astmas** ārstēšanai), piemēram, salbutamols vai salmeterols,
- diurētiski līdzekļi (lieto **ūdens izvadišanai**), piemēram, furosemīds vai indapamīds,
- AKE inhibitori (lieto **augsta asinsspiediena** ārstēšanai), piemēram, enalaprilis vai kaptoprilis,
- gemfibrozils (lieto, lai **pazeminātu holesterīna līmeni**),
- rifampicīns (lieto **tuberkulozes** un citu infekciju ārstēšanai),
- cimetidīns (lieto **kuņģa skābuma** mazināšanai).

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat minētās zāles.** Jūsu cukura līmenis asinīs tiks pārbaudīts, un Jūsu Avandamet deva var būt jāmaina.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šis medikaments neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Avandamet satur laktozi

Avandamet 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 AVANDAMET

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

Cik daudz lietot

Parastā sākumdeva ir viena kombinētā tablete (2 mg rosiglitazons un 1000 mg metformīns) divreiz dienā (no rīta un vakarā). (Jūs varat arī lietot divas 1 mg/500 mg tabletes divreiz dienā).

Pēc apmēram 8 nedēļām ārsts devu var palielināt. Maksimālā deva ir 4 mg rosiglitazons un 1000 mg metformīns divreiz dienā. (Jūs varat arī lietot divas 2 mg/500 mg tabletes divreiz dienā).

Kā lietot

Norijiet tabletes, uzdzerot ūdeni.

Vislabāk Avandamet lietot kopā ar ēdienu, vai tieši pēc ēšanas. Tas palīdz mazināt iespējamus kuņģa darbības traucējumus (arī gremošanas traucējumus, slikto dūšu, vemšanu un caureju).

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

Ja esat lietojis Avandamet vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Avandamet

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

Nepārtrauciet lietot Avandamet

Lietojiet Avandamet tik ilgi, cik ārsts Jums ieteicis. Ja Jūs pārtraucat lietot Avandamet, 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, Avandamet var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība

Alerģiskas reakcijas: tās ir ļoti reti cilvēkiem, kuri lieto Avandamet. Pazīmes:

- 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 Avandamet lietošanu.**

Laktacidoze: palielināts pienskābes daudzums asinīs (*laktacidoze*) ir ļoti reta metformīna blakusparādība. Tā visbiežāk rodas cilvēkiem ar smagu nieru slimību. Laktacidozes simptomi ir:

- strauja elpošana,
- aukstuma sajūta,
- sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana,

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

Šķidruma aizture un sirds mazspēja: Avandamet 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.** Sirds mazspējas simptomi:

- 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*): ja Jūs lietojat Avandamet kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, vairāk iespējams, ka Jūsu cukura līmenis asinīs varētu samazināties zem normāla līmeņa. Agrīni zema cukura līmeņa asinīs simptomi:

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

Smagums var pastiprināties līdz apjukumam un samaņas zudumam.

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

Aknu darbības traucējumi: pirms sākat lietot Avandamet, Jums paņems asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbību. Šo pārbaudi ar starplaikiem var atkārtot. Šīs var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- slikta dūša un vemšana,
- kuņģa (*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 Avandamet un līdzīgas zāles, var rasties jauni makulas tūsкас gadījumi vai pasliktināties jau esošā makulas tūska.

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

Kaulu lūzumi: tie var rasties cilvēkiem ar cukura diabētu. To rašanās iespēja var būt lielāka cilvēkiem, īpaši sievietēm, kuras lieto rosiglitazonu ilgāk par vienu gadu. Visbiežākie lūzumi ir pēdas, plaukstas un rokas kaulos.

Ļoti biežas blakusparādības

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

- sāpes vēderā, slikta dūša (*nelabums*), vemšana, caureja vai ēstgribas zudums.

Biežas blakusparādības

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

- sāpes krūtīs (*stenokardija*),
- kaulu lūzumi,
- asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija*),
- holesterīna līmeņa asinīs neliela paaugstināšanās, paaugstināts tauku līmenis asinīs,
- ķermeņa masas palielināšanās, ēstgribas palielināšanās,
- reibonis,
- aizcietējums,
- zemāks cukura līmenis asinīs nekā normāli (*hipoglikēmija*),
- pietūkums (*tūska*) ūdens aiztures dēļ,
- metāliska garša mutē.

Retas blakusparādības

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

- šķidruma uzkrāšanās plaušās (*plaušu tūska*), kas izraisa elpas trūkumu,
- sirds mazspēja,
- tīklenes pietūkums acs mugurējā daļā (*makulas tūska*),
- aknas nedarbojas tik labi, kā vajadzētu (*palielināts aknu enzīmu līmenis*).

Ļoti retas blakusparādības

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

- alerģiskas reakcijas,
- aknu iekaisums (*hepatīts*),
- pazemināts B₁₂ vitamīna līmenis asinīs,
- strauja un izteikta ķermeņa masas palielināšanās šķidruma uzkrāšanās dēļ,
- palielināts pienskābes daudzums asinīs.

➔ Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām **izstāstīt ārstam vai farmaceitam**.

5. KĀ UZGLABĀT AVANDAMET

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Avandamet 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 Avandamet satur

Aktīvās vielas ir rosiglitazons un metformīns. Avandamet tabletēm ir dažāds stiprums.

Katra tablete satur: 1 mg rosiglitazona un 500 mg metformīna; 2 mg rosiglitazona un 500 mg metformīna; 2 mg rosiglitazona un 1000 mg metformīna vai 4 mg rosiglitazona un 1000 mg metformīna.

Citas sastāvdaļas ir: nātrija cietes glikolāts, hipromeloze (E464), mikrokristāliskā celuloze (E460), laktozes monohidrāts, povidons (E1201), magnija stearāts, titāna dioksīds (E171), makrogols, dzeltenais vai sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Avandamet ārējais izskats un iepakojums

Avandamet 1 mg/500 mg tabletes ir dzeltenas un marķētas ar "gsk" vienā pusē un "1/500" otrā pusē.

Avandamet 2 mg/500 mg tabletes ir bāli rozā, marķētas ar "gsk" vienā pusē un "2/500" otrā pusē.

Šā stipruma tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumā pa 28, 56, 112, 3x112 vai 360 apvalkotām tabletēm.

Avandamet 2 mg/1000 mg tabletes ir dzeltenas, marķētas ar "gsk" vienā pusē un "2/1000" otrā pusē.

Avandamet 4 mg/1000 mg tabletes ir rozā, marķētas ar "gsk" vienā pusē un "4/1000" otrā pusē.

Šā stipruma tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumā pa 14, 28, 56, 2x56, 3x56 vai 180 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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

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