

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDIA 2 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 2 mg rosiglitazona (rosiglitazone).

### Palīgviela

Satur laktozi (apmēram 108 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

### Apvalkotās tabletes

Rozā apvalkotās tabletes ar simbolu “GSK” vienā pusē un “2” otrā.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Rosiglitazons ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai:

#### **monoterapijas veidā**

- pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kam ar diētas un fiziskās aktivitātes palīdzību netiek nodrošināta pietiekama slimības kontrole un kuriem metformīns nav piemērots kontrindikāciju vai nepanesības dēļ,

#### **divu medikamentu kombinētas perorālas terapijas veidā kopā ar**

- metformīnu pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz perorālu monoterapiju ar maksimālām panesamām metformīna devām,
- ar sulfonilurīnvielas preparātiem tikai pacientiem, kas nepanes metformīnu vai kuriem metformīns ir kontrindicēts, un kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz monoterapiju ar sulfonilurīnvielas preparātiem,

#### **trīs medikamentu kombinētas perorālas terapijas veidā kopā ar**

- metformīnu un sulfonilurīnvielas preparātiem pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz divu medikamentu kombinēto perorālo terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Parasti rosiglitazona terapiju uzsāk ar 4 mg dienā. Ja nepieciešama lielāka glikēmiskā kontrole, pēc astoņām nedēļām devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Pacientiem, kuri saņem rosiglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielu, rosiglitazona devas 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).

Rosiglitazonu var lietot vienu vai divas reizes dienā.

Rosiglitazonu var ieņemt ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Vecāka gadagājuma pacienti (skatīt apakšpunktu 4.4 Šķidruma aizture un sirds mazspēja)  
Devas pielāgošana vecāka gadagājuma pacientiem nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4 Šķidruma aizture un sirds mazspēja)  
Pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), tādēļ šiem pacientiem rosiglitazonu jālieto piesardzīgi.

Pacienti ar aknu mazspēju  
Rosiglitazonu nedrīkst lietot pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem.

Bērni un pusaudži  
Nav pieejami dati par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem. Attiecībā uz bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem ir ierobežoti dati par rosiglitazona lietošanu monoterapijas veidā (skat. apakšpunktus 5.1 un 5.2). Pieejamie dati neapstiprina efektivitāti pediatriiskajā populācijā, tādēļ šāda lietošana netiek rekomendēta.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Rosiglitazona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- zināmu paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu vai jebkuru no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (I-IV stadijā pēc NYHA klasifikācijas)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- aknu funkcijas traucējumiem
- diabētisko ketoacidozi vai diabētisko prekomu.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **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, kam vienlaicīgi ordinēta insulīna vai 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. Ja rosiglitazons tiek lietots kombinācijā ar metformīnu un insulīnu, ieteicama stingrāka pacienta uzraudzība. Rosiglitazona lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju biežāk ziņots arī par tūsku un sirds mazspēju. Piesardzība jāievēro pacientiem pēc 75 gadu vecuma, jo par šo pacientu grupu ir maza pieredze. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un rosiglitazona lietošana ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā, tāpēc vienlaicīga to lietošana var palielināt tūska veidošanās risku.

#### **Kombinācija ar insulīnu**

Ja rosiglitazons tiek lietots kopā ar insulīnu, klīniskos pētījumos biežāk novērota sirds mazspēja. Gan insulīna, gan rosiglitazona lietošana saistīta ar šķidruma aizturi, vienlaicīga lietošana var palielināt tūskas risku un varētu palielināt išēmiskas sirds slimības risku. Insulīnu drīkst pievienot esošai terapijai ar rosiglitazonu tikai izņēmuma gadījumos un stingrā uzraudzībā.

### **Miokarda išēmija**

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

### **Akūts koronārais sindroms (AKS)**

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

### **Aknu funkciju novērošana**

Pēc preparāta nonākšanas tirdzniecībā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8.). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kam ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (AlAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms rosiglitazona terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar rosiglitazonu 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 rosiglitazona terapijas laikā AlAT vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, aknu enzīmu līmeņa atkārtotu pārbaudi jāveic, cik ātri vien iespējams. Ja AlAT līmenis joprojām vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, terapija ar rosiglitazonu 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 turpināt terapiju ar rosiglitazonu, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija ar šo medikamentu ir jāpārtrauc.

### **Acu slimības**

Pēcregistrācijas 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.

### **Ķermeņa masas pieaugums**

Rosiglitazona klīniskajos pētījumos novēroja no devas atkarīgu ķermeņa masas pieaugumu, kas bija lielāks, lietojot kombinācijā ar insulīnu. Tāpēc rūpīgi jāseko ķermeņa svaram, ņemot vērā, ka tas var būt saistīts ar sirds mazspējas izraisītu šķidruma aizturi.

### **Anēmija**

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

### **Hipoglikēmija**

Pacientiem, kas rosiglitazonu saņem kombinētās terapijas ietvaros kopā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu, var pastāvēt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešama stingrāka pacienta uzraudzība un vienlaikus lietotu zāļu devas samazināšana.

### **Trīs medikamentu kombinētā perorālā terapija**

Rosiglitazona lietošana trīs medikamentu kombinētās perorālās terapijas veidā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas preparātiem var būt saistīta ar paaugstinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas, kā

arī hipoglikēmijas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ieteicama pastiprināta pacienta novērošana, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas preparātu devas pielāgošana. Pieņemot lēmumu par trīs medikamentu kombinētās perorālās terapijas uzsākšanu, kā alternatīva ir jāapsver pāreja uz insulīna terapiju.

### **Kaulu bojājumi**

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

### **Citi**

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, kas ir anovulatoras sakarā ar insulīna rezistenci, var atjaunoties ovulācija. Tādēļ pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās risku un, ja paciente vēlas kļūt grūta vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar rosiglitazonu jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.6).

Rosiglitazons piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Rosiglitazons jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai inducētāji (piem., rifampicīns). Rūpīgi jāmonitorē glikēmiskā kontrole. Jāapsver rosiglitazona devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa (skatīt apakšpunktu 4.5).

AVANDIA tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst ordinēt pacientiem ar retiem iedzimtiem traucējumiem – galaktozes nepanesību, Lapa (*Lapp*) laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*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 inducētāja) vienlaikus lietošana izraisīja rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi inducētāji (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt ekspozīciju ar rosiglitazonu. 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.

Vienlaicīga lietošana ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem metformīnu, glibenklamīdu vai akarbozi neizraisīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību ar rosiglitazonu. Mērena alkohola daudzuma uzņemšana kopā ar rosiglitazonu neietekmē glikēmijas kontroli.

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

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos. Nav iegūti pietiekami dati no rosiglitazona lietošanas grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Rosiglitazonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Rosiglitazons ir konstatēts eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot rosiglitazonu bērna zīdīšanas periodā.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### **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. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas, pamatojoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu, kas radās zāļu lietošanas parastās klīniskās prakses laikā. Blakusparādību biežums definēts kā: ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$  un retāk  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ .

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 uzskaitītas biežuma samazināšanās secībā. Katra biežuma sagrupējuma ietvaros blakusparādības ir uzskaitītas to smaguma samazināšanās secībā.

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

| <b>Blakusparādība</b>                                      | <b>Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā</b> |                  |                 |                     |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------|---------------------|
|                                                            | <b>RSG</b>                                                | <b>RSG + MET</b> | <b>RSG + SU</b> | <b>RSG +MET +SU</b> |
| <b>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</b>            |                                                           |                  |                 |                     |
| anēmija                                                    | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| leikopēnija                                                |                                                           |                  | Bieži           |                     |
| trombocitopēnija                                           |                                                           |                  | Bieži           |                     |
| granulocitopēnija                                          |                                                           |                  |                 | Bieži               |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                    |                                                           |                  |                 |                     |
| hiperholesterinēmija <sup>1</sup>                          | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| hipertrigliceridēmija                                      | Bieži                                                     |                  | Bieži           |                     |
| hiperlipidēmija                                            | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| svara pieaugums                                            | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| pastiprināta ēstgriba                                      | Bieži                                                     |                  | Retāk           |                     |
| hipoglikēmija                                              |                                                           | Bieži            | Ļoti bieži      | Ļoti bieži          |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                           |                                                           |                  |                 |                     |
| reibonis*                                                  |                                                           | Bieži            | Bieži           |                     |
| galvassāpes*                                               |                                                           |                  |                 | Bieži               |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                          |                                                           |                  |                 |                     |
| sirds mazspēja <sup>2</sup>                                |                                                           | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| sirds išēmija <sup>3*</sup>                                | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                       |                                                           |                  |                 |                     |
| aizcietējums                                               | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      |                                                           |                  |                 |                     |
| kaulu lūzumi <sup>4</sup>                                  | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           |                     |
| mialģija*                                                  |                                                           |                  |                 | Bieži               |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b> |                                                           |                  |                 |                     |
| tūska                                                      | Bieži                                                     | Bieži            | Ļoti bieži      | Ļoti bieži          |

RSG - Rosiglitazons monoterapija; RSG + MET – Rosiglitazons ar metformīnu; RSG + SU – Rosiglitazons ar sulfonilurīnvielu; RSG + MET + SU – Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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). Galvenajā dubultklājā pētījumā sirds mazspējas biežums, lietojot trīskāršu perorālo terapiju, bija 1,4%, salīdzinot ar 0,4%, lietojot metformīna plus

sulfonilurīnvielas divkārtšo terapiju. Sirds mazspējas biežums, lietojot kombināciju ar insulīnu (rosiglitazons pievienots apstiprinātai insulīna terapijai), bija 2,4%, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, 1,1%. Turklāt pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju I – II stadijā pēc NYHA klasifikācijas placebo kontrolētā, vienu gadu ilgā pētījumā tika konstatēta sirds mazspējas pastiprināšanās vai iespējama pastiprināšanās 6,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu, salīdzinājumā ar 3,5% placebo grupā.

<sup>3</sup> 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds mazspēju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [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 išēmiskas slimības dēļ. Šīs retrospektīvās analīzes precizējumā, kas ietvēra vēl 10 pētījumus, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem, bet nebija pieejami oriģinālās analīzes veikšanas laikā, ar sirds išēmiju tipiski saistīto gadījumu kopējais biežums rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām (2,21%) nebija statistiski atšķirīgs, salīdzinot ar aktīvās vielas un placebo salīdzināmo kombināciju – 2,08% [RK 1,098 (95% TI 0,809 – 1,354)]. Prospektīvā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi) primārā mērķa parametra – kardiovaskulāras nāves vai hospitalizācijas gadījumu – sastopamība rosiglitazona un aktīvu salīdzinošo līdzekļu lietotājiem bija līdzīga [RK 0,99 (95% TI 0,85 – 1,16)]. Divi citi ilgstoši, prospektīvi, nejaušināti, kontrolēti klīniskie pētījumi (9620 pacienti, katra pētījuma ilgums > 3 gadi), kuros salīdzināja rosiglitazonu ar dažiem citiem reģistrētiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem vai placebo, neapstiprināja vai izslēdza iespējamo sirds išēmijas risku. Kopumā pieejamie dati par sirds išēmijas risku ir nepārlicieši.

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

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu A1AT paaugstināšanās trīs reizes virs normas augšējās robežas bija novērojama tikpat bieži kā ar placebo (0,2%) un retāk nekā ar tā aktīvajiem līdziniekiem (0,5% ar metformīnu / sulfonilurīnvielas preparātiem). Ar aknām un žults izvadsistēmu saistīto blakusefektu biežums visās terapijas grupās bija <1,5% un līdzīgs kā placebo.

#### **Pēcreģistrācijas novērošanas dati**

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2.tabulā attēlotās blakusparādības tika konstatētas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanā. Blakusparādību biežums definēts kā: reti =1/10 000, <1/1000 un ļoti reti <1/10 000, ieskaitot atsevišķus ziņojumus.



## 2.tabula. Pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

| Blakusparādība                                                                                                   | Biežums   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                                                          |           |
| straujš un pārmērīgs svara pieaugums                                                                             | Ļoti reti |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b> (skat. Ādas un zemādas audu bojājumi)                                          |           |
| anafilaktiska reakcija                                                                                           | Ļoti reti |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                                                              |           |
| makulāra tūska                                                                                                   | Reti      |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                                                                |           |
| sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska                                                                           | Reti      |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                                                             |           |
| aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos <sup>5</sup> | Reti      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b> (skat. Imūnās sistēmas traucējumi)                                          |           |
| angioneirotiskā tūska                                                                                            | Ļoti reti |
| ādas reakcijas (piemēram, nātrene, nieze, izsitumi)                                                              | Ļoti reti |

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

## 4.9 Pārdozēšana

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

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: perorāli hipoglikemizējoši līdzekļi, tiazolidīndioni, ATĶ kods: A10 BG 02

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

#### Preklīniskās izpētes dati

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 neslēptās hiperglikēmijas attīstīšanos. Žurkām un pelēm rosiglitazons nestimulēja aizkuņģa dziedzera insulīna sekrēciju un neizraisīja hipoglikēmiju. Galvenais metabolīts (parahidroksisulfāts) ar izteiktu afinitāti pret šķīstošo cilvēka PPAR $\gamma$  uzrādīja relatīvi augstu aktivitāti glikozes tolerances testā adipozām pelēm. Šī novērojuma klīniskā nozīme pilnīgi nav noskaidrota.

### Klīnisko pētījumu dati

Rosiglitazona glikozes līmeni pazeminošais efekts iestājas pakāpeniski, maksimālā glikozes līmeņa pazemināšanās plazmā tukšā dūšā (*FPG*) notiek aptuveni pēc 8 terapijas nedēļām. Glikēmijas kontroles uzlabošanās ir saistīta ar glikozes līmeņa pazemināšanos gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Rosiglitazona lietošana ir 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 rosiglitazona darbības mehānismu, rosiglitazons samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikozes līmeņa kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem divu medikamentu kombinētā perorālā terapija ar rosiglitazonu un sulfonilurīnvielas preparātu vai metformīnu rada papildinošu efektu uz glikozes līmeņa kontroli 2. tipa cukura diabēta slimniekiem.

Pētījumos, kuru maksimālais ilgums bija 3 gadi, rosiglitazonu dodot vienreiz vai divreiz dienā novēroja ilgstošu glikozes līmeņa 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.

Aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā (rosiglitazons līdz 8 mg dienā un metformīns līdz 2000 mg dienā), kas ilga 24 nedēļas, piedalījās 197 bērni (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa diabētu. *HbA1c* rādītāja uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo, bija statistiski nozīmīga tikai metformīna grupā. Netika pierādīts, ka rosiglitazons nav mazāk iedarbīgs par metformīnu. Pēc rosiglitazona terapijas neradās jauni drošības apsvērumi par lietošanu bērniem, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Nav pieejami ilgtermiņa efektivitātes un drošības dati pediatriem pacientiem.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) bija daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums, kurā ārstēšanas ilgums bija 4 – 6 gadi (vidējais ilgums 4 gadi) un kura gaitā rosiglitazonu devās no 4 līdz 8 mg dienā salīdzināja ar metformīnu (500 - 2000 mg dienā) un glibenklamīdu (2,5 - 15 mg dienā) 4351 ar zālēm iepriekš neārstētam pacientam, kam bija nesen ( $\leq 3$  gadi) diagnosticēts 2. tipa cukura diabēts. Pētījuma laikā (ārstēšanas ilgums līdz 72 mēnešiem) rosiglitazona terapija ievērojami samazināja monoterapijas nesekmīguma risku (*FPG*  $> 10,0$  mmol/l) — par 63% salīdzinājumā ar glibenklamīdu (risks koeficients 0,37, TI 0,30 – 0,45) un par 32% salīdzinājumā ar metformīnu (risks koeficients 0,63, TI 0,55 – 0,85). Tas nozīmē, ka ārstēšanas nesekmīguma kumulatīvais biežums ar rosiglitazonu ārstētiem pacientiem ir 10,3%, ar metformīnu ārstētiem pacientiem — 14,8% un ar glibenklamīdu ārstētiem pacientiem — 23,3%. Kopumā rosiglitazona, glibenklamīda un metformīna grupā citu iemeslu, nevis monoterapijas nesekmīguma dēļ, no pētījuma izstājās attiecīgi 43%, 47% un 42% pacientu. Iegūto datu nozīme attiecībā uz slimības progresēšanu vai uz mikrovaskulāru vai makrovaskulāru iznākumu nav noteikta (skatīt apakšpunktu 4.8). Šajā pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda katra terapijas veida zināmajam blakusparādību profilam, ieskaitot pastāvīgu ķermeņa masas palielināšanos, lietojot rosiglitazonu. Papildus novērots palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm, kas ārstētas ar rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 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 HbA<sub>1c</sub> samazināja ne sliktāk kā sulfonilurīnvielas preparāta un metformīna kombinācija. Nobeiguma analīzē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja koriģētu HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> vidējo samazināšanos par 0,24% novēroja pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus sulfonilurīnvielas preparātam, salīdzinot ar HbA<sub>1c</sub> 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.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### 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 % līdz 28 %) un  $t_{max}$  aizkavēšanās (apm. 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 litri. 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 izoenzīmi. Rosiglitazons *in vitro* mēreni inhibē CYP2C8 ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M) un nedaudz inhibē CYP2C9 ( $IC_{50}$  50  $\mu$ 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 neizmainīts medikaments netiek izdalīts. 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 vīriešiem un sievietēm.

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētiskā analīze, kurā tika iekļauti 96 pediatrikie pacienti vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar svaru no 35 līdz 178 kg, norādīja uz līdzīgu vidējo CL/F bērniem un pieaugušajiem. Individuālie CL/F rādītāji pediatriiskajā populācijā bija tādās pašās robežās kā individuālie pieaugušo dati. Šķiet, ka CL/F pediatriiskajā populācijā nav atkarīgs no vecuma, bet palielinās saistībā ar svaru.

Aknu funkciju traucējumi: aknu cirozes slimniekiem ar mērenu (*Child-Pugh* B) aknu mazspēju nesaistītā  $C_{max}$  un AUC bija par 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: slimniekiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

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.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### **Tabletes kodols:**

Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
hipromeloze  
mikrokristāliskā celuloze  
laktozes monohidrāts  
magnija stearāts.

#### **Tabletes apvalks (Opadry pink OY-L-24802):**

hipromeloze 6cP  
titāna dioksīds E171  
makrogols 3000  
laktozes monohidrāts  
glicerīna triacetāts  
sarkanais dzelzs oksīds E 172.

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Necaurspīdīgi blisteriepakojumi (PVH/alumīnijs). Iepakojumi pa 56, 112, 168 vai 180 apvalkotām tabletēm, vai 56 apvalkoto tablešu iepakojums pa vienai devai.

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

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2000. gada 11. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2005. gada 11. jūlijs

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDIA 4 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 4 mg rosiglitazona (rosiglitazone).

### Palīgviela

Satur laktozi (apmēram 105 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

### Apvalkotās tabletes

Oranžas apvalkotās tabletes ar simbolu “GSK” vienā pusē un “4” otrā.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeutiskās indikācijas

Rosiglitazons ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai:

#### **monoterapijas veidā**

- pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kam ar diētas un fiziskās aktivitātes palīdzību netiek nodrošināta pietiekama slimības kontrole un kuriem metformīns nav piemērots kontrindikāciju vai nepanesības dēļ,

#### **divu medikamentu kombinētas perorālas terapijas veidā kopā ar**

- metformīnu pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz perorālu monoterapiju ar maksimālām panesamām metformīna devām,
- ar sulfonilurīnvielas preparātiem tikai pacientiem, kas nepanes metformīnu vai kuriem metformīns ir kontrindicēts, un kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz monoterapiju ar sulfonilurīnvielas preparātiem,

#### **trīs medikamentu kombinētas perorālas terapijas veidā kopā ar**

- metformīnu un sulfonilurīnvielas preparātiem pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz divu medikamentu kombinēto perorālo terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Parasti rosiglitazona terapiju uzsāk ar 4 mg dienā. Ja nepieciešama lielāka glikēmiskā kontrole, pēc astoņām nedēļām devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Pacientiem, kuri saņem rosiglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielu, rosiglitazona devas 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).

Rosiglitazonu var lietot vienu vai divas reizes dienā.

Rosiglitazonu var ieņemt ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Vecāka gadagājuma pacienti (skatīt apakšpunktu 4.4 Šķidruma aizture un sirds mazspēja)  
Devas pielāgošana vecāka gadagājuma pacientiem nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4 Šķidruma aizture un sirds mazspēja)  
Pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), tādēļ šiem pacientiem rosiglitazonu jālieto piesardzīgi.

Pacienti ar aknu mazspēju  
Rosiglitazonu nedrīkst lietot pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem.

Bērni un pusaudži  
Nav pieejami dati par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem. Attiecībā uz bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem ir ierobežoti dati par rosiglitazona lietošanu monoterapijas veidā (skat. apakšpunktus 5.1 un 5.2). Pieejamie dati neapstiprina efektivitāti pediatriiskajā populācijā, tādēļ šāda lietošana netiek rekomendēta.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Rosiglitazona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- zināmu paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu vai jebkuru no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (I-IV stadijā pēc NYHA klasifikācijas)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI)) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- aknu funkcijas traucējumiem
- diabētisko ketoacidozi vai diabētisko prekomu.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **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 īpaši tiem, kam vienlaicīgi ordinēta insulīna vai 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. Ja rosiglitazons tiek lietots kombinācijā ar metformīnu un insulīnu, ieteicama stingrāka pacienta uzraudzība. Rosiglitazona lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju biežāk ziņots arī par tūsku un sirds mazspēju. Piesardzība jāievēro pacientiem pēc 75 gadu vecuma, jo par šo pacientu grupu ir maza pieredze. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un rosiglitazona lietošana ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā, tāpēc vienlaicīga to lietošana var palielināt tūska veidošanās risku.

#### **Kombinācija ar insulīnu**

Ja rosiglitazons tiek lietots kopā ar insulīnu, klīniskos pētījumos biežāk novērota sirds mazspēja. Gan insulīna, gan rosiglitazona lietošana saistīta ar šķidruma aizturi, vienlaicīga lietošana var palielināt tūskas risku un varētu palielināt išēmiskas sirds slimības risku. Insulīnu drīkst pievienot esošai terapijai ar rosiglitazonu tikai izņēmuma gadījumos un stingrā uzraudzībā.



### **Miokarda išēmija**

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

### **Akūts koronārais sindroms (AKS)**

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

### **Aknu funkciju novērošana**

Pēc preparāta nonākšanas tirdzniecībā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8.). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kam ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (AlAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms rosiglitazona terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar rosiglitazonu 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 rosiglitazona terapijas laikā AlAT vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, aknu enzīmu līmeņa atkārtotu pārbaudi jāveic, cik ātri vien iespējams. Ja AlAT līmenis joprojām vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, terapija ar rosiglitazonu 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 turpināt terapiju ar rosiglitazonu, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija ar šo medikamentu ir jāpārtrauc.

### **Acu slimības**

Pēcregistrācijas 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.

### **Ķermeņa masas pieaugums**

Rosiglitazona klīniskajos pētījumos novēroja no devas atkarīgu ķermeņa masas pieaugumu, kas bija lielāks, lietojot kombinācijā ar insulīnu. Tāpēc rūpīgi jāseko ķermeņa svaram, ņemot vērā, ka tas var būt saistīts ar sirds mazspējas izraisītu šķidruma aizturi.

### **Anēmija**

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

### **Hipoglikēmija**

Pacientiem, kas rosiglitazonu saņem kombinētās terapijas ietvaros kopā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu, var pastāvēt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešama stingrāka pacienta uzraudzība un vienlaikus lietotu zāļu devas samazināšana.

### **Trīs medikamentu kombinētā perorālā terapija**

Rosiglitazona lietošana trīs medikamentu kombinētās perorālās terapijas veidā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas preparātiem var būt saistīta ar paaugstinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas, kā

arī hipoglikēmijas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ieteicama pastiprināta pacienta novērošana, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas preparātu devas pielāgošana. Pieņemot lēmumu par trīs medikamentu kombinētās perorālās terapijas uzsākšanu, kā alternatīva ir jāapsver pāreja uz insulīna terapiju.

### **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, kas tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

### **Citi**

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, kas ir anovulatoras sakarā ar insulīna rezistenci, var atjaunoties ovulācija. Tādēļ pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās risku un, ja paciente vēlas kļūt grūta vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar rosiglitazonu jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.6).

Rosiglitazons piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Rosiglitazons jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai inducētāji (piem., rifampicīns). Rūpīgi jāmonitorē glikēmiskā kontrole. Jāapsver rosiglitazona devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa (skatīt apakšpunktu 4.5).

AVANDIA tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst ordinēt pacientiem ar retiem iedzimtiem traucējumiem – galaktozes nepanesību, Lapa (*Lapp*) laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*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 inducētāja) vienlaikus lietošana izraisīja rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi inducētāji (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt ekspozīciju ar rosiglitazonu. 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.

Vienlaicīga lietošana ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem metformīnu, glibenklamīdu vai akarbozi neizraisīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību ar rosiglitazonu. Mērena alkohola daudzuma uzņemšana kopā ar rosiglitazonu neietekmē glikēmijas kontroli.

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

#### 4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos. Nav iegūti pietiekami dati no rosiglitazona lietošanas grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Rosiglitazonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Rosiglitazons ir konstatēts eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot rosiglitazonu bērna zīdīšanas periodā.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### 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. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas, pamatojoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu, kas radās zāļu lietošanas parastās klīniskās prakses laikā. Blakusparādību biežums definēts kā: ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$  un retāk  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ .

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 klīnisko pētījumu datiem apkopoto blakusparādību biežums

| Blakusparādība                                             | Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā |           |            |              |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|------------|--------------|
|                                                            | RSG                                                | RSG + MET | RSG + SU   | RSG +MET +SU |
| <b>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</b>            |                                                    |           |            |              |
| anēmija                                                    | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| leikopēnija                                                |                                                    |           | Bieži      |              |
| trombocitopēnija                                           |                                                    |           | Bieži      |              |
| granulocitopēnija                                          |                                                    |           |            | Bieži        |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                    |                                                    |           |            |              |
| hiperholesterinēmija <sup>1</sup>                          | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| hipertrigliceridēmija                                      | Bieži                                              |           | Bieži      |              |
| hiperlipidēmija                                            | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| svara pieaugums                                            | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| pastiprināta ēstgriba                                      | Bieži                                              |           | Retāk      |              |
| hipoglikēmija                                              |                                                    | Bieži     | Ļoti bieži | Ļoti bieži   |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                           |                                                    |           |            |              |
| reibonis*                                                  |                                                    | Bieži     | Bieži      |              |
| galvassāpes*                                               |                                                    |           |            | Bieži        |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                          |                                                    |           |            |              |
| sirds mazspēja <sup>2</sup>                                |                                                    | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| sirds išēmija <sup>3*</sup>                                | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                       |                                                    |           |            |              |
| aizcietējums                                               | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      | Bieži        |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      |                                                    |           |            |              |
| kaulu lūzumi <sup>4</sup>                                  | Bieži                                              | Bieži     | Bieži      |              |
| mialģija*                                                  |                                                    |           |            | Bieži        |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b> |                                                    |           |            |              |
| tūska                                                      | Bieži                                              | Bieži     | Ļoti bieži | Ļoti bieži   |

RSG - Rosiglitazona monoterapija; RSG + MET – Rosiglitazons ar metformīnu; RSG + SU – Rosiglitazons ar sulfonilurīnvielu; RSG + MET + SU – Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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). Galvenajā dubultaklajā pētījumā sirds mazspējas biežums, lietojot trīskāršu perorālo terapiju, bija 1,4%, 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%. Turklāt pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju I – II stadijā pēc NYHA klasifikācijas placebo kontrolētā, vienu gadu ilgā pētījumā tika konstatēta sirds mazspējas pastiprināšanās vai iespējama pastiprināšanās 6,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu, salīdzinājumā ar 3,5% placebo grupā.

<sup>3</sup> 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds mazspēju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [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 išēmiskas slimības dēļ. Šīs retrospektīvās analīzes precizējumā, kas ietvēra vēl 10 pētījumus, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem, bet nebija pieejami oriģinālās analīzes veikšanas laikā, ar sirds išēmiju tipiski saistīto gadījumu kopējais biežums rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām (2,21%) nebija statistiski atšķirīgs, salīdzinot ar aktīvās vielas un placebo salīdzināmo kombināciju – 2,08% [RK 1,098 (95% TI 0,809 – 1,354)]. Prospektīvā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi) primārā mērķa parametra – kardiovaskulāras nāves vai hospitalizācijas gadījumu – sastopamība rosiglitazona un aktīvu salīdzinošo līdzekļu lietotājiem bija līdzīga [RK 0,99 (95% TI 0,85 – 1,16)]. Divi citi ilgstoši, prospektīvi, nejaušināti, kontrolēti klīniskie pētījumi (9620 pacienti, katra pētījuma ilgums > 3 gadi), kuros salīdzināja rosiglitazonu ar dažiem citiem reģistrētiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem vai placebo, neapstiprināja vai izslēdza iespējamo sirds išēmijas risku. Kopumā pieejamie dati par sirds išēmijas risku ir nepārliecinoši.

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

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu A1AT paaugstināšanās trīs reizes virs normas augšējās robežas bija novērojama tikpat bieži kā ar placebo (0,2%) un retāk nekā ar tā aktīvajiem līdziniekami (0,5% ar metformīnu / sulfonilurīnvielas preparātiem). Ar aknām un žults izvadsistēmu saistīto blakusefektu biežums visās terapijas grupās bija <1,5% un līdzīgs kā placebo.

#### **Pēcreģistrācijas novērošanas dati**

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2.tabulā attēlotās blakusparādības tika konstatētas rosiglitazona pēcreģistrācijas lietošanā. Blakusparādību biežums definēts kā: reti = 1/10 000, <1/1000 un ļoti reti <1/10 000, ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

## 2.tabula. Pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

| Blakusparādība                                                                                                   | Biežums   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                                                          |           |
| straujš un pārmērīgs svara pieaugums                                                                             | Ļoti reti |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b> (skat. Ādas un zemādas audu bojājumi)                                          |           |
| anafilaktiska reakcija                                                                                           | Ļoti reti |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                                                              |           |
| makulāra tūska                                                                                                   | Reti      |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                                                                |           |
| sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska                                                                           | Reti      |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                                                             |           |
| aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos <sup>5</sup> | Reti      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b> (skat. Imūnās sistēmas traucējumi)                                          |           |
| angioneirotiskā tūska                                                                                            | Ļoti reti |
| ādas reakcijas (piemēram, nātrene, nieze, izsitumi)                                                              | Ļoti reti |

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

### 4.9 Pārdozēšana

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

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: perorāli hipoglikemizējoši līdzekļi, tiazolidīndioni, ATĶ kods: A10 BG 02

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

#### Preklīniskās izpētes dati

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 neslēptās hiperglikēmijas attīstīšanos. Žurkām un pelēm rosiglitazons nestimulēja aizkuņģa dziedzera insulīna sekrēciju un neizraisīja hipoglikēmiju. Galvenais metabolīts (parahidroksisulfāts) ar izteiktu afinitāti pret šķīstošo cilvēka PPAR $\gamma$  uzrādīja relatīvi augstu aktivitāti glikozes tolerances testā adipozām pelēm. Šī novērojuma klīniskā nozīme pilnīgi nav noskaidrota.

### Klīnisko pētījumu dati

Rosiglitazona glikozes līmeni pazeminošais efekts iestājas pakāpeniski, maksimālā glikozes līmeņa pazemināšanās plazmā tukšā dūšā (*FPG*) notiek aptuveni pēc 8 terapijas nedēļām. Glikēmijas kontroles uzlabošanās ir saistīta ar glikozes līmeņa pazemināšanos gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Rosiglitazona lietošana ir 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 rosiglitazona darbības mehānismu, rosiglitazons samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikozes līmeņa kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem divu medikamentu kombinētā perorālā terapija ar rosiglitazonu un sulfonilurīnvielas preparātu vai metformīnu rada papildinošu efektu uz glikozes līmeņa kontroli 2. tipa cukura diabēta slimniekiem.

Pētījumos, kuru maksimālais ilgums bija 3 gadi, rosiglitazonu dodot vienreiz vai divreiz dienā, novēroja ilgstošu glikozes līmeņa 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.

Aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā (rosiglitazons līdz 8 mg dienā un metformīns līdz 2000 mg dienā), kas ilga 24 nedēļas, piedalījās 197 bērni (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa diabētu. *HbA1c* rādītāja uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo, bija statistiski nozīmīga tikai metformīna grupā. Netika pierādīts, ka rosiglitazons nav mazāk iedarbīgs par metformīnu. Pēc rosiglitazona terapijas neradās jauni drošības apsvērumi par lietošanu bērniem, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Nav pieejami ilgtermiņa efektivitātes un drošības dati pediatriem pacientiem.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) bija daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums, kurā ārstēšanas ilgums bija 4 – 6 gadi (vidējais ilgums 4 gadi) un kura gaitā rosiglitazonu devās no 4 līdz 8 mg dienā salīdzināja ar metformīnu (500 - 2000 mg dienā) un glibenklamīdu (2,5 - 15 mg dienā) 4351 ar zālēm neārstētam pacientam, kam bija nesen ( $\leq 3$  gadi) diagnosticēts 2. tipa cukura diabēts. Pētījuma laikā (ārstēšanas ilgums līdz 72 mēnešiem) rosiglitazona terapija ievērojami samazināja monoterapijas nesekmīguma risku (*FPG* > 10,0 mmol/l) — par 63% salīdzinājumā ar glibenklamīdu (risks koeficients 0,37, TI 0,30 – 0,45) un par 32% salīdzinājumā ar metformīnu (risks koeficients 0,68, TI 0,55 – 0,85). Tas nozīmē, ka ārstēšanas nesekmīguma kumulatīvais biežums ar rosiglitazonu ārstētiem pacientiem ir 10,3%, ar metformīnu ārstētiem pacientiem — 14,8% un ar glibenklamīdu ārstētiem pacientiem — 23,3%. Kopumā rosiglitazona, glibenklamīda un metformīna grupā citu iemeslu, nevis monoterapijas nesekmīguma dēļ, no pētījuma izstājās attiecīgi 43%, 47% un 42% pacientu. Iegūto datu nozīme attiecībā uz slimības progresēšanu vai uz mikrovaskulāru vai makrovaskulāru iznākumu nav noteikta (skatīt apakšpunktu 4.8). Šajā pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda katra terapijas veida zināmajam blakusparādību profilam, ieskaitot pastāvīgu ķermeņa masas palielināšanos, lietojot rosiglitazonu. Papildus novērots palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm, kas ārstētas ar rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 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 HbA<sub>1c</sub> samazināja ne sliktāk kā sulfonilurīnvielas preparāta un metformīna kombinācija. Nobeiguma analīzē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja koriģētu HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> vidējo samazināšanos par 0,24% novēroja pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus sulfonilurīnvielas preparātam, salīdzinot ar HbA<sub>1c</sub> samazināšanos par 0,10% pacientiem, kas lietoja metformīnu papildus sulfonilurīnvielas preparātam (ārstēšanas atšķirības  $p = 0,0083$ ). Rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām, salīdzinot ar aktīvu kontrolgrupu, bija nozīmīgi lielāks sirds mazspējas (letālas un neletālas) (RK 2,10, TI 1,35 - 3,27) un kaulu lūzumu (risika attiecība 1,57, TI 1,26 - 1,97) sastopamības biežums (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Kardiovaskulārā novērošana tika pārtraukta pavisam 564 pacientiem, kas veidoja 12,3% rosiglitazonu lietojošu pacientu un 13% kontrolgrupas pacientu; radot 7,2% pacientgadu zaudējumu kardiovaskulāru gadījumu novērošanā un 2,0% pacientgadu zaudējumu jebkāda cēloņa izraisītas mirstības novērošanā.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### 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 % līdz 28 %) un  $t_{max}$  aizkavēšanās (apm. 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 litri. 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 izoenzīmi. Rosiglitazons *in vitro* mēreni inhibē CYP2C8 ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M) un nedaudz inhibē CYP2C9 ( $IC_{50}$  50  $\mu$ 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 neizmainīts medikaments netiek izdalīts. 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 vīriešiem un sievietēm.

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētiskā analīze, kurā tika iekļauti 96 pediatriiskie pacienti vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar svaru no 35 līdz 178 kg, norādīja uz līdzīgu vidējo CL/F bērniem un pieaugušajiem. Individuālie CL/F rādītāji pediatriiskajā populācijā bija tādās pašās robežās kā individuālie pieaugušo dati. Šķiet, ka CL/F pediatriiskajā populācijā nav atkarīgs no vecuma, bet palielinās saistībā ar svaru.

Aknu funkciju traucējumi: aknu cirozes slimniekiem ar mērenu (*Child-Pugh* B) aknu mazspēju nesaistītā  $C_{max}$  un AUC bija par 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: slimniekiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

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.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### **Tabletes kodols:**

Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
hipromeloze  
mikrokristāliskā celuloze  
laktozes monohidrāts  
magnija stearāts.

#### **Tabletes apvalks (Opadry orange OY-L-23028):**

hipromeloze 6cP  
titāna dioksīds E171  
makrogols 3000  
attīrīts talks  
laktozes monohidrāts  
glicerīna triacetāts  
sarkanais dzelzs oksīds E 172  
dzeltenais dzelzs oksīds E 172.

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Necaurspīdīgi blisteriepakojumi (PVH/alumīnijs). Iepakojumi pa 7, 28, 56, 84, 90 vai 112 apvalkotām tabletēm, vai 56 apvalkoto tablešu iepakojums pa vienai devai.

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

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2000. gada 11. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2005. gada 11. jūlijs

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AVANDIA 8 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 8 mg rosiglitazona (rosiglitazone).

### Palīgviela

Satur laktozi (apmēram 209 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

### Apvalkotās tabletes

Sarkanbrūnas apvalkotās tabletes ar simbolu “GSK” vienā pusē un “8” otrā.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeutiskās indikācijas

Rosiglitazons ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai:

#### **monoterapijas veidā**

- pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kam ar diētas un fiziskās aktivitātes palīdzību netiek nodrošināta pietiekama slimības kontrole un kuriem metformīns nav piemērots kontrindikāciju vai nepanesības dēļ,

#### **divu medikamentu kombinētas perorālas terapijas veidā kopā ar**

- metformīnu pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz perorālu monoterapiju ar maksimālām panesamām metformīna devām,
- ar sulfonilurīnvielas preparātiem tikai pacientiem, kas nepanes metformīnu vai kuriem metformīns ir kontrindicēts, un kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz monoterapiju ar sulfonilurīnvielas preparātiem,

#### **trīs medikamentu kombinētas perorālas terapijas veidā kopā ar**

- metformīnu un sulfonilurīnvielas preparātiem pacientiem (it īpaši pacientiem ar lieko svaru), kuriem ir nepietiekama glikozes līmeņa kontrole, neskatoties uz divu medikamentu kombinēto perorālo terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Parasti rosiglitazona terapiju uzsāk ar 4 mg dienā. Ja nepieciešama lielāka glikēmiskā kontrole, pēc astoņām nedēļām devu var palielināt līdz 8 mg dienā. Pacientiem, kuri saņem rosiglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielu, rosiglitazona devas 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).

Rosiglitazonu var lietot vienu vai divas reizes dienā.

Rosiglitazonu var ieņemt ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Vecāka gadagājuma pacienti (skatīt apakšpunktu 4.4 Šķidruma aizture un sirds mazspēja)  
Devas pielāgošana vecāka gadagājuma pacientiem nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4 Šķidruma aizture un sirds mazspēja)  
Pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), tādēļ šiem pacientiem rosiglitazonu jālieto piesardzīgi.

Pacienti ar aknu mazspēju  
Rosiglitazonu nedrīkst lietot pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem.

Bērni un pusaudži  
Nav pieejami dati par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem. Attiecībā uz bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem ir ierobežoti dati par rosiglitazona lietošanu monoterapijas veidā (skat. apakšpunktus 5.1 un 5.2). Pieejamie dati neapstiprina efektivitāti pediatriiskajā populācijā, tādēļ šāda lietošana netiek rekomendēta.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Rosiglitazona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- zināmu paaugstinātu jutību pret rosiglitazonu vai jebkuru no palīgvielām
- sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (I-IV stadijā pēc NYHA klasifikācijas)
- akūtu koronāro sindromu (nestabila stenokardija, miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) un miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) (skatīt apakšpunktu 4.4)
- aknu funkcijas traucējumiem
- diabētisko ketoacidozi vai prekomu.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **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 īpaši tiem, kam vienlaicīgi ordinēta insulīna vai 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. Ja rosiglitazons tiek lietots kombinācijā ar metformīnu un insulīnu, ieteicama stingrāka pacienta uzraudzība. Rosiglitazona lietošana jāpārtrauc, ja notiek jebkāda kardiālā stāvokļa pasliktināšanās.

Par sirds mazspējas gadījumiem biežāk ziņots arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē; vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar vieglu vai mērenu nieru mazspēju biežāk ziņots arī par tūsku un sirds mazspēju. Piesardzība jāievēro pacientiem pēc 75 gadu vecuma, jo par šo pacientu grupu ir maza pieredze. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un rosiglitazona lietošana ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā, tāpēc vienlaicīga to lietošana var palielināt tūska veidošanās risku.

#### **Kombinācija ar insulīnu**

Ja rosiglitazons tiek lietots kopā ar insulīnu, klīniskos pētījumos biežāk novērota sirds mazspēja. Gan insulīna, gan rosiglitazona lietošana saistīta ar šķidruma aizturi, vienlaicīga lietošana var palielināt tūskas risku un varētu palielināt išēmiskas sirds slimības risku. Insulīnu drīkst pievienot esošai terapijai ar rosiglitazonu tikai izņēmuma gadījumos un stingrā uzraudzībā.

### **Miokarda išēmija**

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

### **Akūts koronārais sindroms (AKS)**

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

### **Aknu funkciju novērošana**

Pēc preparāta nonākšanas tirdzniecībā ir reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8.). Ir ierobežota pieredze par rosiglitazona lietošanu pacientiem, kam ir paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte (AlAT vairāk nekā 2,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu). Tāpēc aknu enzīmu aktivitāte jāpārbauda visiem pacientiem pirms rosiglitazona terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, balstoties uz klīnisku izvērtējumu. Terapiju ar rosiglitazonu 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 rosiglitazona terapijas laikā AlAT vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, aknu enzīmu līmeņa atkārtotu pārbaudi jāveic, cik ātri vien iespējams. Ja AlAT līmenis joprojām vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, terapija ar rosiglitazonu 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 turpināt terapiju ar rosiglitazonu, jālemj atkarībā no laboratoriskās izmeklēšanas rezultātiem. Ja novēro dzelti, terapija ar šo medikamentu ir jāpārtrauc.

### **Acu slimības**

Pēcregistrācijas 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.

### **Ķermeņa masas pieaugums**

Rosiglitazona klīniskajos pētījumos novēroja no devas atkarīgu ķermeņa masas pieaugumu, kas bija lielāks, lietojot kombinācijā ar insulīnu. Tāpēc rūpīgi jāseko ķermeņa svaram, ņemot vērā, ka tas var būt saistīts ar sirds mazspējas izraisītu šķidruma aizturi.

### **Anēmija**

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

### **Hipoglikēmija**

Pacientiem, kas rosiglitazonu saņem kombinētās terapijas ietvaros kopā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu, var pastāvēt no devas atkarīgas hipoglikēmijas risks. Var būt nepieciešama stingrāka pacienta uzraudzība un vienlaikus lietotu zāļu devas samazināšana.

### **Trīs medikamentu kombinētā perorālā terapija**

Rosiglitazona lietošana trīs medikamentu kombinētās perorālās terapijas veidā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas preparātiem var būt saistīta ar paaugstinātu šķidruma aiztures un sirds mazspējas, kā

arī hipoglikēmijas risku (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir ieteicama pastiprināta pacienta novērošana, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas preparātu devas pielāgošana. Pieņemot lēmumu par trīs medikamentu kombinētās perorālās terapijas uzsākšanu, kā alternatīva ir jāapsver pāreja uz insulīna terapiju.

### **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, kas tiek ārstētas ar rosiglitazonu, aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

### **Citi**

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, kas ir anovulatoras sakarā ar insulīna rezistenci, var atjaunoties ovulācija. Tādēļ pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās risku un, ja paciente vēlas kļūt grūta vai ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar rosiglitazonu jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.6).

Rosiglitazons piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Rosiglitazons jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus tiek lietoti CYP2C8 inhibitori (piem., gemfibrozils) vai inducētāji (piem., rifampicīns). Rūpīgi jāmonitorē glikēmiskā kontrole. Jāapsver rosiglitazona devas pielāgošana rekomendēto devu diapazonā vai diabēta ārstēšanas maiņa (skatīt apakšpunktu 4.5).

AVANDIA tabletes satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst ordinēt pacientiem ar retiem iedzimtiem traucējumiem – galaktozes nepanesību, Lapa (*Lapp*) laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*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 inducētāja) vienlaikus lietošana izraisīja rosiglitazona plazmas koncentrācijas pazemināšanos par 66%. Nevar izslēgt iespēju, ka arī citi inducētāji (piem., fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle) var ietekmēt ekspozīciju ar rosiglitazonu. 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.

Vienlaicīga lietošana ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem metformīnu, glibenklamīdu vai akarbozi neizraisīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību ar rosiglitazonu. Mērena alkohola daudzuma uzņemšana kopā ar rosiglitazonu neietekmē glikēmijas kontroli.

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

#### 4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Ir ziņots, ka rosiglitazons šķērso cilvēka placentu un ir konstatējams augļa audos. Nav iegūti pietiekami dati no rosiglitazona lietošanas grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Rosiglitazonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Rosiglitazons ir konstatēts eksperimenta dzīvnieku pienā. Nav zināms, vai barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts medikamenta iedarbībai. Tāpēc sievietes nedrīkst lietot rosiglitazonu bērna zīdīšanas periodā.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### 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. Blakusparādību biežuma kategorijas, kas tika noteiktas, pamatojoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu, kas radās zāļu lietošanas parastās klīniskās prakses laikā. Blakusparādību biežums definēts kā: ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$  un retāk  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ .

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 klīnisko pētījumu datiem apkopoto blakusparādību biežums**

| <b>Blakusparādība</b>                                      | <b>Blakusparādību biežums attiecīgajā terapijas shēmā</b> |                  |                 |                     |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------|---------------------|
|                                                            | <b>RSG</b>                                                | <b>RSG + MET</b> | <b>RSG + SU</b> | <b>RSG +MET +SU</b> |
| <b>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</b>            |                                                           |                  |                 |                     |
| anēmija                                                    | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| leikopēnija                                                |                                                           |                  | Bieži           |                     |
| trombocitopēnija                                           |                                                           |                  | Bieži           |                     |
| granulocitopēnija                                          |                                                           |                  |                 | Bieži               |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                    |                                                           |                  |                 |                     |
| hiperholesterinēmija <sup>1</sup>                          | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| hipertrigliceridēmija                                      | Bieži                                                     |                  | Bieži           |                     |
| hiperlipidēmija                                            | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| svara pieaugums                                            | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| pastiprināta ēstgriba                                      | Bieži                                                     |                  | Retāk           |                     |
| hipoglikēmija                                              |                                                           | Bieži            | Ļoti bieži      | Ļoti bieži          |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                           |                                                           |                  |                 |                     |
| reibonis*                                                  |                                                           | Bieži            | Bieži           |                     |
| galvassāpes*                                               |                                                           |                  |                 | Bieži               |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                          |                                                           |                  |                 |                     |
| sirds mazspēja <sup>2</sup>                                |                                                           | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| sirds išēmija <sup>3*</sup>                                | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                       |                                                           |                  |                 |                     |
| aizcietējums                                               | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           | Bieži               |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      |                                                           |                  |                 |                     |
| kaulu lūzumi <sup>4</sup>                                  | Bieži                                                     | Bieži            | Bieži           |                     |
| mialģija*                                                  |                                                           |                  |                 | Bieži               |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b> |                                                           |                  |                 |                     |
| tūska                                                      | Bieži                                                     | Bieži            | Ļoti bieži      | Ļoti bieži          |

RSG - Rosiglitazons monoterapija; RSG + MET – Rosiglitazons ar metformīnu; RSG + SU – Rosiglitazons ar sulfonilurīnvielu; RSG + MET + SU – Rosiglitazons ar metformīnu un sulfonilurīnvielu

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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). Galvenajā dubultklājā pētījumā sirds mazspējas biežums, lietojot trīskāršu perorālo terapiju, bija 1,4%, 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%. Turklāt pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju I – II stadijā pēc NYHA klasifikācijas placebo kontrolētā, vienu gadu ilgā pētījumā tika konstatēta sirds mazspējas pastiprināšanās vai iespējama pastiprināšanās 6,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar rosiglitazonu, salīdzinājumā ar 3,5% placebo grupā.

<sup>3</sup> 42 apkopotu īslaicīgu klīnisko pētījumu datu retrospektīvā analizē ar sirds mazspēju tipiski saistīto blakusparādību vispārējais biežums lielāks bija rosiglitazonu saturošās terapijas shēmās – 2,00% salīdzinājumā ar 1,53% [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 išēmiskas slimības dēļ. Šīs retrospektīvās analīzes precizējumā, kas ietvēra vēl 10 pētījumus, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem, bet nebija pieejami oriģinālās analīzes veikšanas laikā, ar sirds išēmiju tipiski saistīto gadījumu kopējais biežums rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām (2,21%) nebija statistiski atšķirīgs, salīdzinot ar aktīvās vielas un placebo salīdzināmo kombināciju – 2,08% [RK 1,098 (95% TI 0,809 – 1,354)]. Prospektīvā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (vidējais novērošanas ilgums 5,5 gadi) primārā mērķa parametra – kardiovaskulāras nāves vai hospitalizācijas gadījumu – sastopamība rosiglitazona un aktīvu salīdzinošo līdzekļu lietotājiem bija līdzīga [RK 0,99 (95% TI 0,85 – 1,16)]. Divi citi ilgstoši, prospektīvi, nejaušināti, kontrolēti klīniskie pētījumi (9620 pacienti, katra pētījuma ilgums > 3 gadi), kuros salīdzināja rosiglitazonu ar dažiem citiem reģistrētiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem vai placebo, neapstiprināja vai izslēdza iespējamo sirds išēmijas risku. Kopumā pieejamie dati par sirds išēmijas risku ir nepārlicināši.

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

Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar rosiglitazonu A1AT paaugstināšanās trīs reizes virs normas augšējās robežas bija novērojama tikpat bieži kā ar placebo (0,2 %) un retāk nekā ar tā aktīvajiem līdziniekiem (0,5 % ar metformīnu / sulfonilurīnvielas preparātiem). Ar aknām un žults izvad sistēmu saistīto blakusefektu biežums visās terapijas grupās bija <1,5 % un līdzīgs kā placebo.

#### **Pēcregistrācijas novērošanas dati**

Papildus blakusparādībām, kas tika konstatētas klīniskajos pētījumos, 2.tabulā attēlotās blakusparādības tika konstatētas rosiglitazona pēcregistrācijas lietošanā. Blakusparādību biežums definēts kā: reti =1/10 000, <1/1000 un ļoti reti <1/10 000, ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

## 2.tabula. Pēcreģistrācijas novērošanā konstatēto blakusparādību biežums

| Blakusparādība                                                                                                   | Biežums   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                                                          |           |
| straujš un pārmērīgs svara pieaugums                                                                             | Ļoti reti |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b> (skat. Ādas un zemādas audu bojājumi)                                          |           |
| anafilaktiska reakcija                                                                                           | Ļoti reti |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                                                              |           |
| makulāra tūska                                                                                                   | Reti      |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                                                                |           |
| sastrēguma sirds mazspēja/plaušu tūska                                                                           | Reti      |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                                                             |           |
| aknu darbības traucējumi, ko galvenokārt konstatē sakarā ar aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanos <sup>5</sup> | Reti      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b> (skat. Imūnās sistēmas traucējumi)                                          |           |
| angioneirotiskā tūska                                                                                            | Ļoti reti |
| ādas reakcijas (piemēram, nātrene, nieze, izsitumi)                                                              | Ļoti reti |

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

## 4.9 Pārdozēšana

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

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt atbilstošu balstterapiju atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Rosiglitazons ļoti labi saistās ar olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: perorāli hipoglikemizējoši līdzekļi, tiazolidīndioni, ATĶ kods: A10 BG 02

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

#### Preklīniskās izpētes dati

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 salīnu masas un insulīna daudzuma palielināšanās, un aizkavē neslēptās hiperglikēmijas attīstīšanos. Žurkām un pelēm rosiglitazons nestimulēja aizkuņģa dziedzera insulīna sekrēciju un neizraisīja hipoglikēmiju. Galvenais metabolīts (parahidroksisulfāts) ar izteiktu afinitāti pret šķīstošo cilvēka PPAR $\gamma$  uzrādīja relatīvi augstu aktivitāti glikozes tolerances testā adipozām pelēm. Šī novērojuma klīniskā nozīme pilnīgi nav noskaidrota.

### Klīnisko pētījumu dati

Rosiglitazona glikozes līmeni pazeminošais efekts iestājas pakāpeniski, maksimālā glikozes līmeņa pazemināšanās plazmā tukšā dūšā (FPG) notiek aptuveni pēc 8 terapijas nedēļām. Glikēmijas kontroles uzlabošanās ir saistīta ar glikozes līmeņa pazemināšanos gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Rosiglitazona lietošana ir 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 rosiglitazona darbības mehānismu, rosiglitazons samazināja insulīnrezistenci un uzlaboja aizkuņģa dziedzera beta šūnu funkciju. Uzlabotā glikozes līmeņa kontrole bija saistīta arī ar ievērojamu brīvo taukskābju daudzuma samazināšanos. Sakarā ar dažādajiem, bet savstarpēji papildinošajiem darbības mehānismiem divu medikamentu kombinētā perorālā terapija ar rosiglitazonu un sulfonilurīnvielas preparātu vai metformīnu rada papildinošu efektu uz glikozes līmeņa kontroli 2. tipa cukura diabēta slimniekiem.

Pētījumos, kuru maksimālais ilgums bija 3 gadi, rosiglitazonu dodot vienreiz vai divreiz dienā, novēroja ilgstošu glikozes līmeņa 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.

Aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā (rosiglitazons līdz 8 mg dienā un metformīns līdz 2000 mg dienā), kas ilga 24 nedēļas, piedalījās 197 bērni (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa diabētu. HbA1c rādītāja uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo, bija statistiski nozīmīga tikai metformīna grupā. Netika pierādīts, ka rosiglitazons nav mazāk iedarbīgs par metformīnu. Pēc rosiglitazona terapijas neradās jauni drošības apsvērumi par lietošanu bērniem, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Nav pieejami ilgtermiņa efektivitātes un drošības dati pediatriem pacientiem.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) bija daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums, kurā ārstēšanas ilgums bija 4 – 6 gadi (vidējais ilgums 4 gadi) un kura gaitā rosiglitazonu devās no 4 līdz 8 mg dienā salīdzināja ar metformīnu (500 - 2000 mg dienā) un glibenklamīdu (2,5 - 15 mg dienā) 4351 ar zālēm neārstētam pacientam, kam bija nesen ( $\leq 3$  gadi) diagnosticēts 2. tipa cukura diabēts. Pētījuma laikā (ārstēšanas ilgums līdz 72 mēnešiem) rosiglitazona terapija ievērojami samazināja monoterapijas nesekmīguma risku ( $FPG > 10,0$  mmol/l) — par 63% salīdzinājumā ar glibenklamīdu (risks koeficients 0,37, TI 0,30 – 0,45) un par 32% salīdzinājumā ar metformīnu (risks koeficients 0,68, TI 0,55 – 0,85). Tas nozīmē, ka ārstēšanas nesekmīguma kumulatīvais biežums ar rosiglitazonu ārstētiem pacientiem ir 10,3%, ar metformīnu ārstētiem pacientiem — 14,8% un ar glibenklamīdu ārstētiem pacientiem — 23,3%. Kopumā rosiglitazona, glibenklamīda un metformīna grupā citu iemeslu, nevis monoterapijas nesekmīguma dēļ, no pētījuma izstājās attiecīgi 43%, 47% un 42% pacientu. Iegūto datu nozīme attiecībā uz slimības progresēšanu vai uz mikrovaskulāru vai makrovaskulāru iznākumu nav noteikta (skatīt apakšpunktu 4.8). Šajā pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda katra terapijas veida zināmajam blakusparādību profilam, ieskaitot pastāvīgu ķermeņa masas palielināšanos, lietojot rosiglitazonu. Papildus novērots palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm, kas ārstētas ar rosiglitazonu (skatīt apakšpunktu 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 HbA<sub>1c</sub> samazināja ne sliktāk kā sulfonilurīnvielas preparāta un metformīna kombinācija. Nobeiguma analīzē pēc 5 gadiem ārstēšanas laikā ar randomizētu divu līdzekļu kombinētu terapiju novēroja koriģētu HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> vidējo samazināšanos par 0,24% novēroja pacientiem, kas lietoja rosiglitazonu papildus sulfonilurīnvielas preparātam, salīdzinot ar HbA<sub>1c</sub> samazināšanos par 0,10% pacientiem, kas lietoja metformīnu papildus sulfonilurīnvielas preparātam (ārstēšanas atšķirības  $p = 0,0083$ ). Rosiglitazonu saturošām ārstēšanas shēmām, salīdzinot ar aktīvu kontrolgrupu, bija nozīmīgi lielāks sirds mazspējas (letālas un neletālas) (RK 2,10, TI 1,35 - 3,27) un kaulu lūzumu (risika attiecība 1,57, TI 1,26 - 1,97) sastopamības biežums (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Kardiovaskulārā novērošana tika pārtraukta pavisam 564 pacientiem, kas veidoja 12,3% rosiglitazonu lietojošu pacientu un 13% kontrolgrupas pacientu; radot 7,2% pacientgadu zaudējumu kardiovaskulāru gadījumu novērošanā un 2,0% pacientgadu zaudējumu jebkāda cēloņa izraisītas mirstības novērošanā.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### 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 % līdz 28 %) un  $t_{max}$  aizkavēšanās (apm. 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 litri. 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 izoenzīmi. Rosiglitazons *in vitro* mēreni inhibē CYP2C8 ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M) un nedaudz inhibē CYP2C9 ( $IC_{50}$  50  $\mu$ 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 neizmainīts medikaments netiek izdalīts. 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 vīriešiem un sievietēm.

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

Bērni un pusaudži: populācijas farmakokinētiskā analīze, kurā tika iekļauti 96 pediatrikie pacienti vecumā no 10 līdz 18 gadiem ar svaru no 35 līdz 178 kg, norādīja uz līdzīgu vidējo CL/F bērniem un pieaugušajiem. Individuālie CL/F rādītāji pediatrikajā populācijā bija tādās pašās robežās kā individuālie pieaugušo dati. Šķiet, ka CL/F pediatrikajā populācijā nav atkarīgs no vecuma, bet palielinās saistībā ar svaru.

Aknu funkciju traucējumi: aknu cirozes slimniekiem ar mērenu (*Child-Pugh* B) aknu mazspēju nesaistītā  $C_{max}$  un AUC bija par 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: slimniekiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību beigu stadijā ar pastāvīgu dialīzi nav klīniski nozīmīgu rosiglitazona farmakokinētikas atšķirību.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

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.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### **Tabletes kodols:**

Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
hipromeloze  
mikrokristāliskā celuloze  
laktozes monohidrāts  
magnija stearāts.

#### **Tabletes apvalks (Opadry pink OY-L-24803):**

hipromeloze 6cP  
titāna dioksīds E171  
makrogols 3000  
laktozes monohidrāts  
glicerīna triacetāts  
sarkanais dzelzs oksīds E 172.

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Necaurspīdīgi blisteriepakojumi (P VH/alumīnijs). Iepakojumi pa 7, 28, 84, 90 vai 112 apvalkotām 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/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2000. gada 11. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2005. gada 11. jūlijs.

**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 Production  
Z.I. Du Terras  
53100 Mayenne  
Francija

vai

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **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 jānodrošina, lai pirms produkta nonākšanas tirgū un laikā, kamēr to piedāvā tirgū, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēmas versija 7.2, kas uzrādīta Reģistrācijas apliecības pieteikuma modulī 1.8.1.

Riska vadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un farmakovigilances plānā minētos papildu farmakovigilances pasākumus, kā noteikts Riska vadības plāna (*RVP*) versijā 4, kas ietverta Reģistrācijas apliecības pieteikuma modulī 1.8.2. un veikt atbilstošus *RMP* papildinājumus, saskaņojot tos ar *CHMP*.

Saskaņā ar *CHMP* vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmu atjaunināts *RVP* jāiesniedz vienlaikus ar nākamo Periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Atjaunināts *RMP* jāiesniedz arī šādos gadījumos:

- ja ir saņemta jauna informācija, kas varētu ietekmēt esošo drošuma raksturojumu, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc svarīga (farmakovigilances vai riska mazināšanas) pavērsiena punkta sasniegšanas;

– pēc *EMEA* pieprasījuma.

*PSUR*

Pēc pārreģistrācijas reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniegs ikgadējos *PSUR*, ja vien *CHMP* neizlems citādi.

Zāles vairs nav reģistrētas

**PIELIKUMS III**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDIA 2 mg apvalkotās tabletes  
rosiglitazone

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)**

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 2 mg rosiglitazona (rosiglitazone).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi, plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS**

56 apvalkotās tabletes  
112 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
180 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes iepakojumā pa vienai devai

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz (Der. līdz)

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI**

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/00/137/002 56 tabletes  
EU/1/00/137/003 112 tabletes  
EU/1/00/137/013 168 tabletes  
EU/1/00/137/016 180 tabletes  
EU/1/00/137/004 56 tabletes iepakojumā pa vienai devai

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

avandia 2 mg

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

AVANDIA 2 mg tabletes  
rosiglitazone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

SmithKline Beecham Ltd

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz ( Der. līdz)

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDIA 4 mg apvalkotās tabletes  
rosiglitazone

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)**

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 4 mg rosiglitazona (rosiglitazone).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi, plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS**

7 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
112 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes iepakojumā pa vienai devai

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz (Der. līdz)

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/00/137/005 7 tabletes  
EU/1/00/137/006 28 tabletes  
EU/1/00/137/007 56 tabletes  
EU/1/00/137/014 84 tabletes  
EU/1/00/137/017 90 tabletes  
EU/1/00/137/008 112 tabletes  
EU/1/00/137/009 56 tabletes iepakojumā pa vienai devai

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

avandia 4 mg

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

AVANDIA 4 mg tabletes  
rosiglitazone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

SmithKline Beecham Ltd

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz (Der. līdz)

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AVANDIA 8 mg apvalkotās tabletes  
rosiglitazone

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)**

Katra tablete satur rosiglitazona maleātu, kas atbilst 8 mg rosiglitazona (rosiglitazone).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi, plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS**

7 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
112 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz (Der. līdz)

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI**

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

avandia 8 mg

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

AVANDIA 8 mg tabletes  
rosiglitazone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

SmithKline Beecham Ltd

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz ( Der. līdz)

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**AVANDIA 2 mg apvalkotās tabletes**

**AVANDIA 4 mg apvalkotās tabletes**

**AVANDIA 8 mg apvalkotās tabletes**

*rosiglitazone*

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

### 1. KAS IR AVANDIA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Avandia 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. Avandia palīdz samazināt Jūsu cukura līmeni asinīs līdz normālam līmenim, palīdzot Jūsu organismam labāk izmantot insulīnu, kuru tas izstrādā.

Avandia var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm, kas paredzētas diabēta ārstēšanai (tādām kā metformīns vai sulfonilurīnviela).

### 2. PIRMS AVANDIA LIETOŠANAS

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

**Nelietojiet Avandia šādos gadījumos:**

- **ja Jums ir alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret rosiglitazonu vai kādu citu Avandia 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 aknu slimība**
- **ja Jums ir bijusi diabētiska ketoacidoze** (cukura diabēta komplikācija ar strauju ķermeņa masas samazināšanos, sliktu dūšu vai vemšanu)

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

**Īpaša piesardzība, lietojot Avandia, nepieciešama šādos gadījumos**

Avandia nav ieteicams cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināma efektivitāte bērniem.



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

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

### **Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība**

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

### **Var atsākties ovulācija**

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

### **Citu zāļu lietošana**

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

Noteiktas zāles īpaši varētu ietekmēt cukura līmeni Jūsu asinīs:

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

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

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šis medikaments neietekmēs Jūsu spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Avandia satur laktozi**

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

## **3. KĀ LIETOT AVANDIA**

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

### **Cik daudz lietot**

**Parastā sākumdeva** ir 4 mg dienā. To var ieņemt kā vienu 4 mg tableti vienreiz dienā vai pa vienai 2 mg tabletei divreiz dienā.

Pēc apmēram 8 nedēļām ārstam var būt nepieciešams palielināt Jūsu devu. Maksimālā deva ir 8 mg Avandia dienā.

### **Kā lietot**

**Norijiet tabletes, uzdzerot ūdeni.** Jūs varat ieņemt Avandia kopā ar ēdienu vai bez tā.

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

### **Ja esat lietojis Avandia vairāk nekā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Avandia**

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

### **Nepārtrauciet lietot Avandia**

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

### **Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība**

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

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

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

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

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

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

**Zems cukura līmenis asinīs (*hipoglikēmija*):** ja Jūs lietojat Avandia kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, vairāk iespējams, ka Jūsu cukura līmenis asinīs varētu samazināties zem normāla līmeņa. Pie agrīniem zema cukura līmeņa asinīs simptomiem pieder:

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

To smagums var pastiprināties līdz apjukumam un samaņas zudumam.

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

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

- slikta dūša un vemšana,
- sāpes vēderā,
- 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 Avandia un līdzīgas zāles, var rasties jauni makulas tūskas gadījumi vai pasliktināties jau esošā makulas tūska.  
➔ **Pārrunājiet ar savu ārstu** jebkurus jautājumus par savu redzi.

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

#### **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,
- aizcietējums,
- pietūkums (*tūska*) ūdens aiztures dēļ.

#### **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,
- strauja un izteikta ķermeņa masas palielināšanās šķidruma uzkrāšanās dēļ.

#### **Ja novērojat jebkādas blakusparādības**

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

## **5. KĀ UZGLABĀT AVANDIA**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Avandia 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.

## **6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**

### **Ko Avandia satur**

Aktīvā viela ir rosiglitazons. Avandia tabletes ir pieejamas dažādos stiprumos. Katra tablete satur 2 mg, 4 mg vai 8 mg rosiglitazona.

Citas sastāvdaļas ir: nātrija cietes glikolāts (A tips), hipromeloze, hipromeloze 6cP, mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3000, glicerīna triacetāts un sarkanais dzelzs oksīds (E172). 4 mg tablete satur arī attīrītu talku un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

**Avandia ārējais izskats un iepakojums:**

**Avandia 2 mg tabletes** ir rozā ar simbolu “GSK” vienā pusē un “2” otrā. Tabletes pieejamas blisteriepakojumos pa 56, 112, 168 vai 180 apvalkotām tabletēm vai 56 apvalkotās tabletes iepakojumā pa vienai devai.

**Avandia 4 mg tabletes** ir oranžas ar simbolu “GSK” vienā pusē un “4” otrā. Tabletes pieejamas blisteriepakojumos pa 7, 28, 56, 84, 90 vai 112 apvalkotām tabletēm vai 56 apvalkotās tabletes iepakojumā pa vienai devai.

**Avandia 8 mg tabletes** ir sarkanbrūnas ar simbolu “GSK” vienā pusē un “8” otrā. Tabletes pieejamas blisteriepakojumos pa 7, 28, 84, 90 vai 112 apvalkotām tabletēm.

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

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

**Ražotājs:** Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Francija.

vai

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Simi: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

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