

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 1 mg/500 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg rosiglitazone (bħala rosiglitazone maleate) u 500 mg metformin hydrochloride (jikkorrespondu għal bazi ta' 390 mg metformin liberu).

Sustanzi mhux attivi

Kull pillola fiha lattosju (bejn wiehed u ieħor 6 mg)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli sofor miksija b'rita, bil-marka "gsk" fuq naha wahda u "1/500" fuq in-naha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AVANDAMET huwa ndikat għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tip 2, l-aktar daww b'piz żejjed:

- li ma jkunux jistgħu jikkontrollaw tajjeb il-livell tal-glukożju fid-demem bl-ogħla doża li jifilhu ta' metformin wahdu.
- f'terapija orali trippla ta' dijabete b'sulphonylurea f'daww il-pazjenti li ma jistgħux jiksibu kontroll glicemiku biżżejjed minkejja terapija orali doppja b' metformin u sulphonylurea fl-akbar doża li jittolleraw (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża ta' AVANDAMET li tinbada generalment tkun 4 mg kuljum rosiglitazone u 2000 mg kuljum metformin hydrochloride.

Wara tmien ġimgħat, id-doża ta' rosiglitazone tista' tiżdied għal 8 mg kuljum jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku akbar. L-ogħla doża ta' AVANDAMET rakkomandata hija 8 mg rosiglitazone u 2000mg metformin hydrochloride.

Id-doża totali ta' kuljum ta' AVANDAMET għandha tingħata f'żewġ dożi maqsumin.

Qabel ma' l-pazjent jinqaleb fuq AVANDAMET, wiehed jista' jnaqqas id-doża b'rosiglitazone (billi jżidu ma' l-aħjar doża ta' metformin).

Meta jkun jixraq klinikament, wiehed jista' jaqleb minn metformin wahdu għal AVANDAMET mill-ewwel.

AVANDAMET, meħud wahdu jew eżatt wara l-ikel jista' jnaqqas is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin .

Terapija orali trippla (rosiglitazone, metformin u sulphonylurea) (ara sezzjoni 4.4)

- Pazjenti li qed jieħdu metformin u sulphonylurea: fejn xieraq AVANDAMET jista' jinbada d' doża ta 4mg kuljum rosiglitazone bid-doża ta' metformin minflok dik li tkun qed titteħed

diġà. Żjieda fil-komponent ta' rosiglitazone għal 8 mg kuljum trid tiġi magħmula b'attenzjoni wara evalwazzjoni klinika xierqa li tistabbilixxi r-riskju li pazjent jista' jiżviluppa effetti sekondarji relatati ma' retenzjoni ta' fluwidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

- Pazjenti stabbiliti fuq terapija orali trippla: meta xieraq, AVANDAMET tista' tintuża minflok id-dożi ta' metformin u rosiglitazone li qed jittiehdu diġà.

Meta xieraq, AVANDAMET jista' jintuża biex jisostitwixxi użu konkomitanti ta' rosiglitazone u metformin f'terapija orali doppja jew trippla diġà stabbilita biex tissimplifika t-trattament.

L-Anzjani

Billi metformin jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliwi, u l-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani spiss tkun imnaqqsa, pazjenti anzjani li jiehdu AVANDAMET għandu jkollhom il-funzjoni tal-kliwi segwita regolarment (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti b'funzjoni tal-kliwi baxxa

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew fejn il-kliwi ma jahdmux sew, eż. livelli seroloġiċi ta' kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel u $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew clearance tal-kreatinina $<70\text{ ml/min}$ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Tfal u adoloxxenti

AVANDAMET mhux rakkomandat għal użu fi tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena għax m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu f'din l-età (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għal rosiglitazone, għal metformin hydrochloride jew għal xi sustanzi mhux attivi
- insuffiċjenza tal-qalb jew passat ta' din il-kundizzjoni (stadji tan- New York Heart Association (NYHA) I sa IV)
- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI) (ara sezzjoni 4.4)
- mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' ossiġnu fil-livell ċellulari bħal:
 - falliment tas-sistema tal-qalb jew respiratorja
 - infart tal-qalb reċenti
 - xokk
- indeboliment tal-fwied
- intossikazzjoni akuta bl-alkohol, vizzju ta' xorb alkoholiku eċċessiv (ara sezzjoni 4.4)
- stat dijabetiku ta' ketoaċidożi jew stat dijabetiku pre-koma
- insuffiċjenza tal-kliwi jew il-kliwi ma jahdmux sew eż. livelli seroloġiċi tal-kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew tneħħija ta' kreatinina ta' $<70\text{ ml/min}$ (ara sezzjoni 4.4)
- kundizzjonijiet akuti li jistgħu jibdlu l-funzjoni tal-kliwi bħal:
 - nuqqas ta' ilma fil-ġisem
 - infezzjoni qawwija
 - xokk
 - amministrazzjoni intravaskulari ta' kimiċi għall-kuntrast li fihom Iodine (ara sezzjoni 4.4)
 - nisa li qed iredgħu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċidożi Lattika

Il-livell għoli ta' l-aċidu lattiku hija kumplikazzjoni metabolika, rari hafna iżda serja, li tista' tiġri meta jakkumula metformin. Każijiet rapportati ta' livell għoli ta' aċidu lattiku f'pazjenti fuq metformin għaw l-iżjed f-pazjenti dijabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliwi. L-inċidenza ta' aċidożi lattika

tista' u għandha tkun imnaqqsa billi wiehed jikkunsidra wkoll fatturi ohra li jżidu r-riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata sew, livell għoli ta' ketones, sawm fit-tul, xorb alkoholiku eċċessiv, insuffiċjenza tal-fwied u kull kundizzjoni assoċjata man-nuqqas ta' ossiġnu.

Dijanjożi:

L-aċidożi lattika hija ikkaratterizzata b'dispenja aċidotika, uġigh addominali u ipotermja li jwasslu għal koma. Karatteristiċi dijanjożiċi tal-laboratorju huma pH tad-dem baxx, livelli tal-lactate fil-plażma 'l fuq minn 5 mmol/l u żjieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk wiehed jissuspetta li hemm stat ta' aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent jiddaħhal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9).

Il-funzjoni tal-kliewi

Billi huma l-kliewi li jneħhu l-metformin mill-ġisem, il-konċentrazzjoni seroloġika tal-kreatinina għandha tiġi iddeterminata regolarment:

- mill-anqas darba fis-sena f'pazjenti fejn il-kliewi jahdmu sew
- mill-anqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti meta l-livell seroloġiku tal-kreatinina jkun fin-naħa ta' fuq tan-normali u fl-anzjani.

Fl-anzjani, ta' spiss ikun hemm tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi bla sintomi. Attenzjoni speċjali għandha tingħata f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista tiġi mnaqqsa, bħal meta tkun ser tinbeda xi kura kontra l-pressjoni għolja jew dijuretika jew meta tkun ser tinbeda xi kura bin-NSAID.

Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb

Thiazolidinediones jistgħu iwasslu għal retenzjoni ta' fluwidu u din tista' tharrax jew tipprovoka sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva. Rosiglitazone jista' jikkawża retenzjoni ta' fluwidu li tiddependi mid-doża. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-pazjenti kollha, speċjalment dawk li qed jieħdu t-trattament flimkien ma' l-insulina u sulphonylurea, dawk li għandhom riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb u dawk b'riżerva tal-qalb mnaqqsa, għandhom jiġu monitorjati għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji li għandhom x'jaqsmu ma retenzjoni ta' fluwidu, inklużi żjieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb. AVANDAMET għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardjaku.

L-użu ta' AVANDAMET flimkien ma sulphonylurea jew insulina jista' jkun assoċjat ma riskji akbar ta' retenzjoni tal-fluwidu jew insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.8). Qabel tittiehed id-deċiżjoni li jinbeda AVANDAMET flimkien ma sulphonylurea għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi. Aktar monitoraġġ tal-pazjent huwa rrakkomandat b'mod speċjali jekk AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina iżda anke ma sulphonylurea.

L-insuffiċjenza tal-qalb kienet ukoll iżjed frekwenti f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza tal-qalb; edema u insuffiċjenza tal-qalb kienu wkoll irrapurtati aktar spiss f'pazjenti anzjani u f'pazjenti b'falliment tal-kliewi hafif jew moderat. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena minhabba l-esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs, l-insulina u r-rosiglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-tehid flimkien ta' dawn, jista' jżid ir-riskju ta' edema.

Kombinazzjoni ma' insulina

Kienet osservata inċidenza akbar ta' insuffiċjenza tal-qalb fi studji kliniċi meta rosiglitazone jintuża flimkien ma' insulina. Kemm l-insulina kif ukoll rosiglitazone huma assoċjati ma' ritenzjoni ta' fluwidu, l-ghoti flimkien jista' jżid ir-riskju ta' edema u jista' jżid ir-riskju ta' mard iskemiku tal-qalb. L-insulina għandha tiżdied biss f'kura stabbilita b'rosiglitazone f'każijiet speċjali u taħt osservazzjoni mill-viċin.

Iskemja Mijokardijaka

Analizi retrospettiva ta' dejta minn 42 studju kliniku fuq perijodu qasir migbura f'daqqa tindika li kura b'rosiglitazone tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti mijokardijaci iskemici.

Madankollu, globalment id-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' iskemija kardijaka mhux konklussiva (ara sezzjoni 4.8). Hemm informazzjoni limitata minn studji klinici f'pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb u/jew mard ta' l-arterji ta' l-idejn u s-saqajn. Ghalhekk, bhala prekawzjoni, l-użu ta' rosigitazone m'huwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti, l-aktar daww b'sintomi ta' iskemija mijokardijaka.

Sindromu Koronarju Akut (ACS)

Pazjenti li esperjenzaw ACS ma gewx studjati fi studji klinici kkontrollati b'rosigitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' falliment tal-qalb f'dawn il-pazjenti, rosigitazone m'ghandux jinbeda f'pazjenti li kellhom event koronarju akut u għandu jitwaqqaf fil-fażi akuta (ara sezzjoni 4.3).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Fl-esperjenza b'rosigitazone wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' hsara fil-funzjoni taċċelloli tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Teżisti esperjenza limitata ta' rosigitazone f'pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal). Ghalhekk, enzimi tal-fwied għandhom jiġu eżaminati qabel ma tinbeda l-kura b'AVANDAMET fil-pazjenti kollha u perjodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. M' għandiex tinbeda kura b'AVANDAMET f'pazjenti b'livell għoli ta' dawn l-enzimi (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT joġhlew sa > 3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal waqt il-kura b'AVANDAMET, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jergħu jkunu eżaminati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli tal-ALT jibqgħu >3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal, il-kura għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu problemi fil-fwied, bħal dardir mingħajr raġuni, rimettar, uġiġh ta' żaqq, ghejja, nuqqas ta' aptit, u/jew urina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom ikunu eżaminati. Wiehed għandu joqgħod fuq il-ġudizzju kliniku sabiex jiddeċidi jekk il-kura b'AVANDAMET għandiex titkompla sakemm jaslu r-riżultati tal-laboratorju. Jekk tohroġ is-suffeġra, il-kura għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-ghajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' bidu ta' edema makulari tad-dijabete b'naqqis fl-akutezza fil-vista jew li din tmur għall-agħar wara li jittiehdu t-thiazolidinediones, inkluż ir-rosigitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrapportaw edema periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosigitazone u l-edema makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edema makulari jekk pazjent jirrapporta disturbi fl-akutezza tal-vista u għandu jikkunsidra jibgħat lil-pazjent għall-parir xieraq ta' speċjalista ta' l-ghajnejn.

Żjieda fil-piż

Fi studji klinici b'rosigitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatat mad-doża, li kien akbar meta kien użat flimkien ma' insulina. Ghalhekk wiehed għandu jzomm għajnejh fuq il-piż, billi dan jista' jkun minhabba ritenzjoni ta' fluwidu, li jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Anemija

Waqt il-kura b'rosigitazone jista' jkun hemm naqqis fil-livell ta' l-emoglobina relatat mad-doża. F'dawk il-pazjenti li jkollhom livell baxx ta' emoglobina qabel jibdew il-kura, hemm riskju akbar ta' anemija waqt li jkunu qed jieħdu AVANDAMET.

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea jew insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun mehtieġ aktar monitoraġġ tal-pazjent u tnaqqis fid-doża tat-trattament konkomitanti.

Kirurgija

Billi AVANDAMET fih metformin hydrochloride, il-kura għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel operazzjoni bil-loppju ġenerali, u ġeneralment m'ghandux jerga' jinbeda qabel iġhaddu 48 siegħa.

Amministrazzjoni ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom Iodine

L-amministazzjoni intravaskolari ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine fi studji radjoloġici

jista' jwassal għall-falliment tal-kliewi. Għalhekk, minhabba s-sustanza attiva metformin, AVANDAMET għandu jitwaqqaf qabel jew waqt li jsir l-eżami u ma jergax jinbeda qabel iġhaddu 48 siegħa, u jerga jingħata biss jekk it-testijiet tal-kliewi juru li qed jahdmu sew (ara sezzjoni 4.5)

Mard ta' l-għadam

Studji fit-tul juru inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jieħdu rosiglitazone (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-ksur seħhet f'id-dirgħajn u fil-parti distali tar-riglejn. Fin-nisa din iż-żjeda l-inċidenza għet innotata wara l-ewwel sena tat-trattament u ppersistiet waqt kura fit-tul. Ir-riskju ta' ksur għandu jiġi kkunsidrat fil-kura ta' pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu jieħdu rosiglitazone.

Prekawzjonijiet ohra

Nisa li għadhom mhux fil-menopawsa hađu rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji pri-kliniċi wrew xi żbilanċ ormonali (ara sezzjoni 5.3), l-ebda effett negattiv sinifikanti fuq il-mestruwazzjoni ma gie osservat. Minhabba li jtejjeb is-sensittività għall-insulina, dawk in-nisa li ma jowulawx minhabba reżistenza għall-insulina jistgħu jerggħu jibdedw jowulaw. Il-pazjenti għandhom ikunu informati dwar ir-riskju ta' tqala (ara sezzjoni 4.6).

AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tar-rosiglitazone (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tal-metformin (ara sezzjoni 4.5). Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' AVANDAMET skond il-pożoloġija rakkomandata jew tibdil fit-trattament dijabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu d-dieta bit-tqassim regolari tal-karboidrati matul il-jum. Pazjenti b'piz żejjed għandhom ikomplu bid-dieta nieqsa mill-enerġija.

It-testijiet tal-laboratorju għall-kontroll tad-dijabete li jsiru normalment għandhom jiġu magħmula regolarment.

AVANDAMET fih il-lattozju u għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza għall-galattozju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew meta l-gisem ma jassorbix sew il-glukożju/galattozju.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għadhom ma sarux studji formali dwar prodotti li ma jaqblux ma' AVANDAMET, izda l-użu simultanju ta' sustanzi attivi f'pazjenti fi studji kliniċi u f'użu kliniku mifrux ma rriżulta f'ebda interazzjoni mhux mistennija. L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali (rosiglitazone u metformin).

Hemm riskju akbar ta' aċidu lattiku f'każ ta' intossikazzjoni alkoholika akuta (partikolarment f'każ ta' sawm, dieta mhux sustanzjuża jew insuffiċjenza fil-fwied) minhabba s-sustanza attiva metformin f'AVANDAMET (ara sezz. 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum ta' l-alkohol u prodotti mediċinali li fihom l-alkohol.

Prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) jistgħu ma jaqblux ma metformin billi jikkompetu għall-istess sistema ta' trasport tubulari renali. Studju li sar f'seba' voluntiera normali u f'saħħithom wera li cimetidine amministrat f'doża ta' 400mg darbtejn kuljum, żied l-esponiment sistemiku ta' metformin (AUC) b'50% u C_{max} b'81%. Għalhekk għandu jkun hemm monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża skond il-pożoloġija rakkomandata u bdil fit-trattament tad-dijabete għandu jiġi kkunsidrat meta prodotti

medicinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali jinghaw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa l-iktar metabolizzat permezz ta' CYP2C8, b'CYP2C9 iservi biss b'hala moghdija żgħira.

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irrizulta f'żjieda doppja ta' konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjieda ta' riskju ta' reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu mad-doża, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' rosiglitazone. Monitoraġġ b'attenzjoni ta' kontroll glicemiku għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' rifampicin (*inducer* ta' CYP2C8) irrizulta fi tnaqqis ta' 66% fil-konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Ma jistax jiġi eskluż li *inducers* ohra (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) jistgħu wkoll ikollhom effett fuq l-esponiment għal rosiglitazone. Jista' jkun li d-doża ta' rosiglitazone ikollha tiżdied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Meta rozoglitazone gie mogħti flimkien ma' l-agenti anti-iperglicemiċi orali glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament relevanti.

Meta rosiglitazone ingħata flimkien ma' digoxin, is-sustrat CYP2C9 warfarin, is-sustrati CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol jew noretindrone ma' ġewx osservati l-ebda interazzjonijiet klinikament relevanti.

Meta kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine jiġu amministrati fis-sistema vaskulari, dan jista' jwassal għal kollass fil-kliwi, li jirrizulta f'akkumolu ta' metformin u riskju ta' aċidu lattiku. L-amministrazzjoni ta' metformin għandha titwaqqaf qabel jew meta jsir it-test u m'għandiex terġa' tibda sa' 48 siegħa wara u tingħata biss wara li jerġa' jiġi evalwat u żgurat li l-kliwi qed jiffunzjonaw normalment.

Tahlit li jirrikjedi prekawzjonijiet meta jintuża.

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali) beta-2-agonists, u djuretiċi fihom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jkun mġarraf u jsir monitoraġġ iktar spiss tal-glukożju fid-demm, speċjalment fil-bidu tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi agġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

Inibituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livell tal-glukożju fid-demm. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi agġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

4.6 Tqala u Tredidh

M'hemm l-ebda tagħrif pri-kliniku jew kliniku disponibbli dwar l-effetti ta' AVANDAMET fuq tqala u tredidh.

Gie rrapportat li rosiglitazone jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. M'hemmx tagħrif adegwat mill-użu ta' rosiglitazone f'nisa tqal. Studji fuq annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem mhux magħruf.

Għalhekk, AVANDAMET m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk isseħh tqala, il-kura b'AVANDAMET m'għandiex titkompla sakemm il-benefiċċju mistenni għall-omm ma jkunx ikbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Kemm rosiglitazone kif ukoll metformin instabu fil-halib ta' l-annimali taht esperiment. Mhux magħruf jekk it-tredidh iwassalx biex it-tarbija tkun esposta għall-prodott medicinali. Għalhekk AVANDAMET m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu. (ara sezzjoni 4.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDAMET m'għandu l-ebda jew ftit li xejn effet fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull komponent ta' AVANDAMET huma ppreżentati hawn taht. Reazzjoni mhux mixtieqa għad-doża fissa kombinata hija ppreżentata biss jekk din ma' tfaċċatx f'wieħed mill-komponenti ta' AVANDAMET jew jekk ġrat b'frekwenza oghla minn dik indikata f'komponent minnhom.

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet sekondarji relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosiglitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi oħra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa assenjati fuq bażi ta' esperjenza minn provi kliniċi mhux neċessarjament jirriflettu l-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa li jseħħu fil-prattika klinika. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$ inkluż rapporti iżolati).

AVANDAMET

Tagħrif minn studji *double-blind* jikkonferma li l-profil ta' sigurtà ta' rosiglitazone u metformin flimkien jixbah il-profil kkombinat tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa għaž-żewġ prodotti mediċinali. Tagħrif b'AVANDAMET huwa wkoll konsistenti ma' dan il-profil kkombinat ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa.

Tagħrif minn provi kliniċi (żjeda ta' l-insulina ma' trattamet stabbilit b'AVANDAMET)

Fi studju wieħed (n=322) fejn żdieded l-insulina lill-pazjenti stabbiliti b'AVANDAMET, l-ebda reazzjonijiet mhux mixtieqa ma ġew innutati aktar minn dawk li diġà ġew definiti għal AVANDAMET jew trattament ikkombinat b'rosiglitazone. Madanakollu, ir-riskji sekondarji ta' retenzjoni tal-fluwidu kif ukoll l-ipoglicemija jżdiedu meta AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina.

Rosiglitazone

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosiglitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi oħra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent.

It-tabella 1 telenka reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati minn analiżi ta' provi kliniċi li nvollew aktar minn 5,000 pazjent li kienu fuq trattament b'rosiglitazone. F'kull klassi tas-sistemi u l-organi, effetti mhux mixtieqa għal monoterapija b'rosiglitazone huma ppreżentati fit-tabella f'ordni ta' tnaqqis fil-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa jidhru f'ordni ta' tnaqqis fis-serjeta' tal-każ.

Tabella 1. Frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-tagħrif minn provi kliniċi b'rosiglitazone.

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa skond it-terapija		
	Monoterapija b'rosiglitazone	Rosiglitazone ma' metformin	Rosiglitazone ma' metformin u sulphonylurea
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika			
anemija	Komuni	Komuni	Komuni
granulocitopenja			Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigliceridemija	Komuni		
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		
ipoglicemja		Komuni	Komuni Hafna
Mard tas-sistema nervuża			
sturdament*		Komuni	
uġigh ta' ras*			Komuni
Mard tal-qalb			
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni
iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali			
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue			
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	
Ugigh fil-muskoli*			Komuni
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
edema	Komuni	Komuni	Komuni Hafna

*Il-kategorija ta' frekwenza għall-isfond ta' l-inċidenza ta' dawn l-effetti, kif meħud mit-tagħrif mill-grupp placebo fi provi kliniċi, hija 'komuni'.

¹ Iperkolesterolemija ġiet irrappurtata sa f'5.3% ta' pazjenti fuq terapija ta' rosiglitazone (monoterapija u terapija orali doppja jew trippla). Il-livell shih elevat tal-kolesterol kien assoċjat ma' żjieda kemm fl-LDLc kif ukoll fil-HDLc, iżda l-proporzjon tal-kolesterol shih: HDLc ma nbidilx jew tjejb fis-studji fit-tul. Generalment, dawn iż-żjiediet kienu l-biċċa l-kbira hfiyf sa moderati u normalment ma kienux jehtiegu li t-trattament jitwaqqaf.

² Inċidenza ikbar ta' insuffiċjenza tal-qalb ġiet osservata meta rosiglitazone ġie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (b'terapija doppja jew trippla), u deher li kienet oghla b'8 mg rosiglitazone meta mqabbla ma 4 mg rosiglitazone (doża shiha ta' kuljum). L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'terapija orali trippla kienet ta' 1.4% fl-istudju double blind prinċipali, meta mqabbla ma' 0.4% għal terapija doppja b'metformin u sulphonylurea. L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'kombinazzjoni ma' l-insulina (rosiglitazone miżjud ma' terapija b'insulina stabbilita) kienet ta' 2.4%, meta mqabbla ma' insulina wahedha, 1.1%.

Fi prova ta' sena kkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'waqfien tal-qalb kongestiva NYHA klassi I-II, kien hemm deterjorament jew deterjorament possibbli ta' insufficjenza tal-qalb f'6.4% tal-pazjenti trattati b'rosiglitazone, meta mqabbla ma' 3.5% bi placebo.

³F'analizi retrospettiva ta' taghrif minn 42 studji klinici fuq tul ta' zmien qasir, migbura flimkien, l-incidenza generali ta' kazi assoċjati tipikament ma' iskemija kardijaka kienet oghla fil-każ ta' terapija li jkun fiha rosiglitazone, 2.00% kontra komparaturi attivi kombinati jew placebo, 1.53% [hazard ratio (HR) 1.30 (95% confidence interval (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone gie mizjud f'pazjenti stabbiliti fuq insulina u f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu nitrates minhabba mard iskemiku tal-qalb maghruf. F'aggornament ta' din l-analizi retrospettiva li kienet tinkludi 10 studji ohra li lahq u l-kriterju għall-inkluzjoni, iżda ma kienux disponibbli waqt l-analizi originali, l-incidenza globali ta' avvenimenti tipikament assoċjati ma' iskemija kardijaka ma kienetx statistikament differenti għal korsijiet li fihom rosiglitazone, 2.21% kontra komparaturi attivi u placebo kombinati, 2.08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Fi studju prospettiv dwar riżultati kardjovaskulari (medja tal-vista ta' wara 5.5 snin) l-avvenimenti tal-endpoint primarja ta' mewt kardjovaskulari jew dhul l-isptar kienu simili bejn rosiglitazone u komparaturi attivi [HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Żewġ studji klinici ohra kbar fuq tul ta' zmien twil, prospettivi, randomised u kontrollati (9,620 pazjent, tul tal-istudju >3 snin f'kull studju), li qabblu rosiglitazone ma' xi agenti orali anti-dijabetiċi jew placebo, ma kkonfermawx jew eskudew ir-riskju potenzjali ta' iskemija kardijaka. Ma' tulhom kollha, l-informazzjoni disponibbli fuq ir-riskju ta' iskemija kardijaka m'hijiex konklussiva.

⁴Studji fuq tul ta' zmien twil juru żjieda fl-incidenza ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jiehdu rosiglitazone. Fi studju b'monoterapija, l-incidenza fin-nisa għal rosiglitazone kienet 9.3% (2.7 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) vs 5.1% (1.5 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal metformin jew 3.5% (1.3 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal glibenclamide. Fi studju ieħor fuq tul ta' zmien twil, kien hemm żjieda fl-incidenza ta' ksur fl-ghadam għall-individwi fil-grupp ta' rosiglitazone kombinat meta mqabbel mal-kontroll attiv [8.3% kontra 5.3%, Proporzjon ta' riskju 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ir-riskju ta' ksur deher li kien oghla fin-nisa relattiv għall-kontroll [11.5% kontra 6.3%, Proporzjon ta' riskju 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], milli fl-irġiel relattiv għall-kontroll [5.3% kontra 4.3%, Proporzjon ta' riskju 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Aktar dejta hija mehtieġa biex jiġi determinat jekk hemmx żjieda fir-riskju ta' ksur fl-irġiel wara perijodu itwal ta' visti ta' wara. Il-biċċa l-kbira ta' ksur ġew irrappurtati fid-dirghajn u fil-parti distali tar-riglejn (ara sezzjoni 4.4).

Fi provi klinici *double blind* b'rosiglitazone, l-incidenza ta' żidiet fl-ALT aktar minn tlett darbiet ta' l-oghla limitu tan-normal kienet daqs tal-placebo (0.2%) u anqas minn dik tal-komparaturi attivi (0.5% meformin/sulphonylureas). L-incidenza tal-effetti kollha mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mas-sistemi tal-fwied u tal-marrara kienet ta' <1.5% fi kwalunkwe grupp ta' trattament u jixbah lil dak bi placebo.

Taghrif ta' wara t-tqeghid fis-suq

Min barra r-reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif minn provi klinici, reazzjonijiet mhux mixtieqa pprezentati f'Tabella 2, ġew identifikati waqt l-użu ta' wara l-awtorizzazzjoni tar-rosiglitazone

Tabella 2. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif ta' wara t-tqeghid fis-sug tar-rosiglitazone

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
żjieda mgħaġġla u eċċessiva fil-piż	Rari hafna
Mard tas-sistema immuni (ara mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda)	
reazzjoni anafilattika	Rari hafna
Mard ta' l-ghajnejn	
edema makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edema pulmonari	Rari
Mard tal-fwied u tal-marrara	
indeboliment tal-funzjoni tal-fwied, indikat primarjament minn għoli fl-enzimi tal-fwied ⁵	Rari
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda (ara Mard tas-sistema immuni)	
anġiodema	Rari hafna
reazzjonijiet fil-ġilda (eż. urtikarja, ħakk, raxx)	Rari hafna

⁵Każi rari ta' żjieda fl-enzimi tal-fwied u ħsara fil-funzjoni taċ-ċelloli tal-fwied kienu rappurtati. F'każi rari hafna kienu rappurtati ukoll mwiet.

Metformin

Taghrif minn Provi Kliniċi u Taghrif ta' Wara t-Tqeghid fis-Sug

It-Tabella 3 tippreżenta ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa skond il-kategoriji tal-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza. Kategoriji tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott disponibbli fl-UE.

Tabella 3. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ta' metformin identifikati minn provi kliniċi u tagħrif wara t-tqeghid fis-suq

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard gastro-intestinali	
sintomi gastro-intestinali ⁶	Komuni hafna
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
aċidożi lattika	Rari hafna
defiċjenza tal-vitamina B12 ⁷	Rari hafna
Mard tas-sistema nervuża	
togħma ta' metall	Komuni
Mard tal-fwied u tal-marrara	
mard tal-funzjoni tal-fwied	Rari hafna
epatite	Rari hafna
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
urtikarja	Rari hafna
ħmura	Rari hafna
ħakk	Rari hafna

⁶Sintomi gastro-intestinali bħal dardir, rimettar, dijarrea, uġiġħ ta' żaqq u nuqqas ta' aptit isehħu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u jieqfu waħidhom fil-biċċa l-kbira tal-każi.

⁷Trattament fit-tul b'metformin ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li f'każi rari hafna jirrizulta f'effett kliniku sinifikanti ta' defiċjenza tal-vitamina B12 (e.ż. anemija megaloblastika)

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda tagħrif dwar doża eċċessiva ta' AVANDAMET.

Jeżisti tagħrif limitat dwar doża eċċessiva ta' rosiglitazone fil-bniediem. Fi studji kliniċi fuq voluntiera, rosiglitazone ġie amministrat f'dożi orali individwali sa' 20mg u kien ittollerat tajjeb.

Doża qawwija ta' metformin (jew riskji koeżistenti ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika li hija emergenza medika u li trid tiġi ttrattata fi sptar.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. L-iktar metodu effettiv biex jitneħħa l-lactate u l-metformin huwa d-dijalizi tad-demmi. Madankollu rosiglitazone għandu bażi qawwija ta' proteini u ma' jitneħħiex permezz ta' dijalizi tad-demmi.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija: Prodotti mediċinali orali kkombinati li jnaqqsu l-livell ta' zokkor fid-demmi, kodiċi ATC: A10BD03

AVANDAMET jikkombina żewġ aġenti anti-ipergliċemiċi permezz ta' mekkanizmu ta' azzjoni kumplimentari biex itejjeb il-kontroll tal-glukożju fid-demmi f'pazjenti b'dijabete tip 2: rosiglitazone maleate, membru tal-klassi thiazolidinedione, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi

biguanide. Thiazolidinediones jaħdmu primarjament billi jnaqqsu r-reżistenza għall-insulina u l-biguanides jaħdmu primarjament billi jnaqqsu l-produzzjoni endoġena ta' glukożju fil-fwied.

Rosiglitazone

Rosiglitazone huwa agonist selettiv fir-receptor nukleġari PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*) u huwa membru tal-klassi ta' aġenti anti-ipergliċemiċi thiazolidinedione. Huwa jnaqqas il-glukożju fid-demm billi jnaqqas ir-reżistenza għall-insulina fit-tessut xahmi (*adipose*), fil-muskolu skeletali u fil-fwied.

L-attività anti-ipergliċemika ta' rosiglitazone għet murija f'numru ta' mudelli ta' annimali b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, rosiglitazone ippreserva l-funzjoni taċ-cellula β kif muri miż-żjieda fil-massa ta' ċelloli (*islets*) fil-frixa u l-kontenut ta' l-insulina u evita l-iżvilupp ta' ipergliċemija f' mudelli ta' annimali b'dijabete ta' tip 2. Rosiglitazone la stimola tnixxija ta' l-insulina mill-frixa u lanqas induċa ipogliċemija fil-firien u l-ġrieden. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (sustanza tat-tip para-hydroxy-sulphate) b'affinità għolja għas-sustanza umana PPAR γ solubbli, wera qawwa relattivament għolja f'analizi dwar it-tolleranza għall-glukożju fi ġrieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-ożservazzjoni għadha ma' għetx iċċarata għal kollox.

Fi provi kliniċi, l-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju ożservati b'rosiglitazone huma građwali fil-bidu b'evidenza ta' riduzzjoni kwazi massima fil-livell ta' glukożju fil-plażma meta l-pazjent ikun sajjem (FPG), wara bejn wieħed u iehor tmien ġimghat ta' terapija. It-titjib fil-kontroll glicemiku huwa assoċjat mat-tnaqqis fil-livell ta' glukożju meta l-pazjent ikun sajjem kif ukoll fil-livell wara l-ikel.

Rosiglitazone ġie assoċjat ma' żjieda fil-piż. Fi studji mekkanistiċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taħt il-ġilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkanizmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-cellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkanizmi ta' azzjoni differenti iżda kumplimentari, terapija b'rosiglitazone u metformin irriżultat f'effetti additivi fuq il-kontroll glicemiku f'pazjenti diabetiċi ta' tip 2.

Fi studji b'tul massimu ta' tlett snin, rosiglitazone mogħti darba jew darbtejn kuljum f'terapija orali doppja ma' metformin wassal għal titjib sostnut fil-kontroll glicemiku (FPG u HbA1c). Effett iktar inċiżiv ta' tnaqqis fil-glukożju ġie ożservat f'pazjenti smien. Studju finali għadu ma' ġiex konkluż fuq rosiglitazone u għalhekk il-benefiċċji fuq medda twila assoċjati ma' titjib fil-kontroll glicemiku ta' rosiglitazone għadhom ma' ġewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 ġimgha sar fuq 197 tifel u tifla (eta' bejn 10 u 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. Titjib fl-HbA1c mill-linja bażi kiseb statistika sinifikanti biss fil-grupp tal-metformin. Rosiglitazone ma wariex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' ġew innutati l-ebda problemi ta' sigurtà fit-tfal meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ma hemmx tagħrif dwar effikaċija u sigurtà f'pazjenti pedjatriċi.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) kienet prova klinika kkontrollata, double-blind, f'ħafna ċentri li damet sejra għal 4-6 snin (tul ta' żmien medju ta' 4 snin), fejn rosiglitazone b'doża ta' 4 sa 8 mg kuljum tqabbel ma' metformin (500 mg sa 2000 mg kuljum) u glibenclamide (2.5 sa 15 mg kuljum) f'4351 suġġett li qatt ma' ħadu din it-tip ta' mediċina u li kellhom dijanjosi reċenti (≤ 3 snin) ta' dijabete tat-tip 2. Trattament b'rosiglitazone naqqas b'mod sinifikanti ir-riskju li jintlahaq falliment tal-monoterapija (FPG >10.0 mmol/L) b'63% meta mqabbla ma' glibenclamide (HR 0.37, CI 0.30-0.45) u b'32% meta mqabbla ma' metformin (HR 0.68, CI 0.55-0.85) waqt l-andament ta' l-istudju (sa 72 xahar ta' trattament). Dan juri inċidenza kumulattiva ta' falliment ta' kura ta' 10.3% għal rosiglitazone, 14.8% għal metformin u 23.3% għal pazjenti ttrattati bi glibenclamide. Meta jitqies kollox, 43%, 47% u 42% tas-suġġetti fil-grupp ta' rosiglitazone, glibenclamide u metformin rispettivament, irtiraw minħabba raġunijiet barra falliment tal-monoterapija. L-impatt ta' dawn is-

sejbiet fuq l-andament tal-marda jew fuq l-effetti mikrovaskulari jew makrovaskulari għadhom ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li ġew osservati kienu konsistenti mal-profil ta' event i avversi għal kull trattament, li jinkludu żieda kontinwa fil-piż b'rosiglitazone. Dehret ukoll osservazzjoni oħra ta' inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fin-nisa fuq rosiglitazone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Il-prova RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) kien studju kbir (4,447 individwu), open-label, prospettiv u kkontrollat (medja ta' visti ta' wara 5.5 snin) fejn pazjenti b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata sew b'metformin jew b'sulphonylurea kienu randomised biex iżidu rosiglitazone jew metformin jew sulphonylurea. It-tul medjan tad-dijabete f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 7 snin. L-*endpoint* primarju iġġudikat kien dhul l-isptar minhabba avvenimenti kardjovaskulari (inkluż dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb) jew mewt kardjovaskulari. Id-doži medja fit-tmiem tal-kura randomised huma muriġja fit-tabella li ġejja:

Kura Randomised †	Doża medja (SD) fit-tmiem tal-kura randomised
Rosiglitazone (SU jew metformin)	6.7 (1.9) mg
Sulphonylurea (metformin fl-sfond)	
Glimepiride*	3.6 (1.8) mg
Metformin (sulphonylurea fl-sfond)	1995.5 (682.6) mg

*Doži effettivi relattivi simili (i.e madwar nofs id-doża massima) għal sulphonylureas oħra (glibenclamide u glicazide).

† Pazjenti li ħadu l-kura magħżula kif randomised flimkien mal-kura korretta fl-isfond u b'dejta li tista' tiġi evalwata.

Ma kienet osservata l-ebda differenza fin-numru ta' avvenimenti ta' l-*endpoint* primarja għal rosiglitazone (321/2220) kontra l-konroll attiv (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), li lahqet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità defnita minn qabel ta' 1.20 (nuqqas ta' inferjorità $p = 0.02$). HR u CI għall-*endpoints* sekondarji kruċjali kienu: mewt minn kull kawża (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (*Major Adverse Cardiac Events* - mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku akut, puplesija) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), mewt kardjovaskulari (HR 0.84, CI 0.59-1.18), infart mijokardijaku akut (HR 1.14, CI 0.80-1.63) u puplesija (HR 0.72, CI 0.49-1.06). F'sotto studju wara 18-il xahar, terapija doppja b'rosiglitazone miżjud ma kienet inferjuri għat-tahlita ta' sulphonylurea flimkien ma' metformin biex tnaqqas HbA1c. Fl-analiżi finali wara 5 snin, tnaqqis medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c ta' 0.14% għall-pazjenti fuq rosiglitazone miżjud ma' metformin kontra żjieda ta' 0.17% għall-pazjenti li qed jiehdu sulphonylurea miżjud ma' metformin deher waqt kura b'terapija doppja kombinata randomised ($p < 0.0001$ għad-differenza tal-kura). Deher tnaqqis medju aġġustat f'HbA1c ta' 0.24% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu rosiglitazone miżjud ma' sulphonylurea, kontra tnaqqis f'HbA1c ta' 0.10% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu metformin miżjud ma' sulphonylurea, ($p = 0.0083$ għad-differenza fil-kura). Kien hemm żjieda sinifikanti fl-insuffiċjenza tal-qalb (fatali u mhux fatali) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) u fil-ksur fl-għadam (Proporzjon ta' Riskju 1.57, CI 1.26-1.97) fil-kura li kien fiha rosiglitazone meta mqabbel mal-konroll attiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Total ta' 564 pazjent irtiraw mill-*rosiglitazone* u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-*rosiglitazone* u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-*rosiglitazone* ta' wara.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, li jbaḡxu kemm il-livell bażi u l-livell ta' wara l-ikel tal-glukożju fil-plażma. Ma jistimulax tnixxija ta' l-insulina u għalhekk ma jikkawzax ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tlett mekkanizmi:

- permezz ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jzomm lura glukoneoġenesi u glajkoġenolizi
- fil-muskolu, billi jżid ftit is-sensitivitá għall-insulina u b'hekk itejjeb l-assorbiment u l-użu periferali tal-glukożju.
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

Metformin jistimola s-sintezi tal-glajkogen intraċellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase
Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport ta' tipi speċifiċi ta' *membrane glucose transporters* (GLUT-1 u GLUT-4)

Fil-bniedem, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-gliċemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu lipidu. Dan intwera f'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kontrollati fuq żmien medju jew twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u livelli ta' trigliċeridi.

L-istudju każwali prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċji fuq medda twila ta' kontroll fuq il-glukożju fid-demm f'każi ta' dijabete ta' tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz eċċessiv ikkurati b'metformin wara li falliet id-dieta waħidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każi/1,000 snin ta' kura (*patient-years*)) imqabbel ma' dieta waħidha (43.3 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0023$, u mqabbel ma' gruppi ta' monoterapija kkombinata bis-sulphonylurea u l-insulina (40.1 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' mwiet relatati mad-dijabete: metformin 7.5 każi/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 12.7 każi/1,000 snin ta' kura, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mwiet in generali: metformin 13.5 każi/1,000 snin ta' kura komparat ma' dieta waħidha 20.6 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.011$) u kkomparat ma' gruppi ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina kkombinati 18.9 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjali: metformin 11-il każ/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 18-il każ/1,000 snin ta' kura ($p=0.01$).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

AVANDAMET

Assorbiment

L-ebda differenza statistikament sinifikanti ma giet osservata bejn il-karatteristiċi ta' assorbiment ta' rosiglitazone u metformin mill-pillola AVANDAMET u daww miġbura minn pilloli ta' rosiglitazone maleate u metformin hydrochloride, rispettivament.

L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-AUC ta' rosiglitazone jew metformin meta AVANDAMET gie amministrat lil voluntiera b'saħħithom. Wara l-ikel, C_{max} kien iktar baxx (22% rosiglitazone u 15% metformin) u t_{max} ittardjat (b'madwar 1.5 h rosiglitazone u 0.5 h metformin). Dan l-effett ta' l-ikel mhux ikkunsidrat klinikament sinifikanti.

L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-karatteristiċi farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbiment

Biodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali kemm ta' 4 mg kif ukoll ta' 8 mg hija ta' madwar 99%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rosiglitazone jilhq u l-oghla livell madwar siegħa wara li tittiehed id-doża. Konċentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wieh u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' doži terapewtiċi.

L-ogħti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-esponiment globali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u ttardjar fit- t_{max} (madwar 1.75 h) gew osservati meta imqabbla ma' l-ogħti ta' doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti u għalhekk mhux neċessarju li rosiglitazone jiġi mogħti f'xi hin partikolari in relazzjoni ma' l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone mhux affetwat minn żiediet fil-pH gastriku.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' rosiglitazone hu madwar 141 l voluntiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini fil-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhux affetwat mill-

koncentrazzjoni jew l-eta'. L-irbit mal-proteini tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu (para-hydroxy-sulphate) huwa gholi hafna (>99.99%).

Metabolizmu

Il-metabolizmu ta' rosiglitazone huwa estensiv minghajr l-ebda parti minnu ma tigi mnehhija intatta. Ir-rotot ewlenin ta' metabolizmu huma *N-demethylation* u *hydroxylation*, segwiti permezz ta' konjugazzjoni bis-sulphate u glucuronic acid. Il-kontribut tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu (para-hydroxy-sulphate) fuq l-attività anti-iperglicemika generali ta' rosiglitazone għadu ma ġiex iċċarat għal kollox fil-bniedem u wiehed ma jistax jeskludi li l-prodott tal-metabolizmu jista' jikkontribwixxi għal din l-attività. Madankollu, dan ma jqanqal l-ebda thassib dwar is-sigurtà fil-konfront ta' popolazzjonijiet milquta jew speċjali għax hsara fil-fwied hija kontra-indikata u studji kliniċi f' fazi III inkludew numru konsiderevoli ta' pazjenti anzjani u pazjenti bi hsara fil-fwied ta' natura żgħira jew moderata.

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa fil-biċċa l-kbir metabolizzat minn CYP2C8, b'kontribut żgħir minn CYP2C9.

Peress li m'hemmx inibizzjoni *in vitro* sinifikanti ta' CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 3A jew 4A ma' rosiglitazone, hemm probabbiltà żgħira ta' interazzjonijiet bażati fuq il-metabolizmu ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi P450. Rosiglitazone wera inibizzjoni moderata ta' CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) u inibizzjoni baxxa ta' CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5). Meta ntuża warfarin fi studju ta' interazzjoni *in vitro*, ġie ndikat li rosiglitazone ma jgħamilx interazzjoni ma' sustrati *in vivo* ta' CYP2C9.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni totali tal-plażma minn rosiglitazone hija madwar 3 l/h u l-half-life għall-eliminazzjoni terminali ta' rosiglitazone hi madwar 3-4 h. M'hemmx l-ebda evidenza ta' akkumolu mhux mistenni ta' rosiglitazone wara l-ghoti ta' doża darba jew darbtejn kuljum. Ir-rotta ewlenija ta' tnehhija hija l-awrina bi kważi żewġ terzi tad-doża li tigi eliminata permezz ta' din ir-rotta. Sadattant, eliminazzjoni ma' l-ippurgar tkopri madwar 25% tad-doża. L-ebda sustanza attiva intatta m'hi mnehhija fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-half-life terminali għar-radjuattività kienet madwar 130 h u dan jindika li l-eliminazzjoni tal-metaboli issir bil-mod hafna. L-akkumolu ta' metaboli fil-plażma jkun mistenni meta d-doża tigi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metabolizmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa anticipat akkumolu ta' tmien darbiet iktar.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenza partikolari fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone bejn l-irġiel u n-nisa.

Anzjani: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma nstabitx li taffetwa l-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone b'xi mod sinifikanti.

Tfal u adoloxxenti: Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni li kienet tinkludi 96 pazjent pedjatriku li l-età tagħhom kienet bejn l-10 u t-18-il sena u li kienu jiżnu bejn il-35 u l-178 kg implikat medja tixtiebah ta' CL/F bejn it-tfal u l-adulti. CL/F dehret li donnha kienet indipendenti mill-età iżda żdiedet mal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika.

Indeboliment tal-fwied: f'pazjenti morda b'cirrozi b'indeboliment moderat (Child-Pugh B) tal-fwied, *unbound* C_{max} u AUC kienu darbtejn u 3 darbiet oghla minn f'suġġetti normali. Il-varjabilità bejn is-suġġetti kienet kbira b'differenza ta' 7 darbiet f'*unbound* AUC bejn pazjenti.

Insuffiċjenza tal-kliwi: M'hemmx l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliwi jew dijaliżi kronika.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5h. Biodisponibilità assoluta ta' pillola metformin tal-500 mg hi ta' madwar 50-60% f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-parti mhux assorbita irkuprata mill-ippurgar kienet ta' 20-30%.

Wara li jittieħed mill-ħalq, l-assorbiment ta' metformin ikun għadu mhux komplet. Huwa presunt li l-proċess farmakokinetiku ta' assorbiment ta' metformin mhux lineari. Fid-dożi u skemi ta' dużaġġ ta' metformin komuni, konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' l-istat fiss jintlaħqu bejn 24-48 siegħa wara u ġeneralment huma inqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi kontrollati, livelli massimi fil-plażma ta' metformin (C_{max}) ma qabżux 1-4 µg/ml, anke b'dożi massimi.

L-ikel inaqqas il-livell u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara li tingħata doża ta' 850 mg, għet osservata konċentrazzjoni massima fil-plażma 40% iktar baxxa, tnaqqis ta' 25% f'AUC u titwil ta' 35 minuta biex il-konċentrazzjoni tal-plażma laħqet il-massimu. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma (*plasma Protein binding*) huwa negligibbli. Metformin jinqasam f'eritroċiti. Il-massimu tad-demm huwa iktar baxx minn dak tal-plażma u jidher f'madwar l-istess hin. Probabbilment, iċ-ċelloli homor tad-demm jirrappreżentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il- V_d medju varja bejn 63-276 l.

Metaboliżmu

Metformin jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-awrina. L-ebda metaboli ma ġew identifikati fil-bniedem.

Eliminazzjoni

Il-clearance mill-kliewi ta' metformin hija >400 ml/min u jindika li metformin hu eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tisfija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali jidher li hija ta' madwar 6.5 h. Meta jkun hemm indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, il-clearance tal-kliewi tonqos in proporzjon ma' dik tal-kreatinina u għalhekk il-half-life ta' eliminazzjoni hija mtawla; dan iwassal għal żjieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Ma saru ebda studji fuq annimali bil-prodotti kombinati ta' AVANDAMET. It-tagħrif segwenti ġie skopert fi studji li saru b'rosiglitazone u metformin individwalment.

Rosiglitazone

Effetti mhux mixtieqa osservati fi studji fuq annimali b'relevanza possibbli għal użu kliniku huma kif ġej: Żjieda fil-volum ta' plazma akkumpanjat minn tnaqqis fil-parametri taċ-ċelloli homor u żjieda fil-piż tal-qalb. Żidiet fil-piż tal-fwied, plazma ALT (klieb biss) u tessuti xahmi kienu wkoll osservati. Effetti simili ġew osservati wkoll b'thiazolidinediones.

Fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, l-oġhti ta' rosiglitazone lill-firien bejn in-nofs u l-aħħar tal-ġestazzjoni kienet assoċjata mal-mewt tal-fetu u żvilupp ritardjat tal-fetu. Barra minn hekk, rosiglitazone jostakola is-sintesi ta' l-oestradiol ta' l-ovarju u l-progesterone u baxxa l-livelli fil-plażma ta' dawn l-ormoni biex b'hekk wassal għal effetti fuq iċ-ċikli oestrus/menstruwal u fertilità (ara sezzjoni 4.4).

F'mudell ta' annimal ittestjat għal polipozi familjali adenomatuża (FAP), il-kura b'rosiglitazone b'doża 200 iktar mid-doża farmakologikament attiva żiedet il-multiplicità ta' tumur fil-kolon. Ir-relevanza ta' dan il-fatt mhix magħrufa. Madankollu, *in vitro*, rosiglitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutaġeniku fiċ-ċelloli kanċeroġeni tal-kolon uman. Barra minn hekk, rosiglitazone ma kienx ġenotossiku f'serje ta' studji dwar ġenotossiċità kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro* u ma hemm l-ebda evidenza ta' tumuri fil-kolon li toħroġ minn studji fuq rosiglitazone li saru tul il-ħajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ma jiżvela l-ebda periklu speċjali għall-bniedem ibbażat fuq studji konvenzjonali dwar farmakoloġija ta' sigurta', tossiċità f'dożi ripetuti, ġenotossiċità, potenzjal kanċeroġenu u tossiċità ta' riproduzzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate

Hypromellose (E464)

Microcrystalline cellulose (E460)

Lactose monohydrate

Povidone (E1201)

Magnesium stearate.

Rita tal-kisja:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Iron oxide yellow (E172).

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħodd x f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bzonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji *blister* opaki (PVC/PVdC/aluminju). Pakki ta' 28, 56, 112, 336 (3x112) u 360 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/001-003

EU/1/03/258/015

EU/1/03/258/019

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 t'Ottubru 2003

Data ta' l-aħħar tiġdid: 20 t'Ottubru 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/500 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg rosiglitazone (bħala rosiglitazone maleate) u 500 mg metformin hydrochloride (jikkorrespondu għal bazi ta' 390 mg metformin liberu).

Sustanzi mhux attivi:

Kull pillola fiha lattosju (bejn wiehed u ieħor 11 mg)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli roża ċari miksija b'rita, bil-marka "gsk" fuq naħa waħda u "2/500" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AVANDAMET huwa ndikat għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tip 2, l-aktar daww b'piz żejjed :

- li ma jkunux jistgħu jikkontrollaw tajjeb il-livell tal-glukożju fid-demem bl-ogħla doża li jifilhu ta' metformin waħdu
- f'terapija orali trippla ta' dijabete b'sulphonylurea f'daww il-pazjenti li ma jistgħux jiksibu kontroll glicemiku biżżejjed minkejja terapija orali doppja b' metformin u sulphonylurea fl-akbar doża li jittolleraw (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża ta' AVANDAMET li tinbada ġeneralment tkun 4 mg kuljum rosiglitazone u 2000 mg kuljum metformin hydrochloride.

Wara tmien ġimgħat, id-doża ta' rosiglitazone tista' tiżdied għal 8 mg kuljum jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku akbar. L-ogħla doża ta' AVANDAMET rakkomandata hija 8 mg rosiglitazone u 2000mg metformin hydrochloride.

Id-doża totali ta' kuljum ta' AVANDAMET għandha tingħata f'żewġ dożi maqsumin.

Qabel ma' l-pazjent jinqaleb fuq AVANDAMET, wiehed jista' jnaqqas id-doża b'rosiglitazone (billi jżidu ma' l-aħjar doża ta' metformin).

Meta jkun jixraq klinikament, wiehed jista' jaqleb minn metformin waħdu għal AVANDAMET mill-ewwel.

AVANDAMET, meħud waħdu jew eżatt wara l-ikel jista' jnaqqas is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin.

Terapija orali trippla (rosiglitazone, metformin u sulphonylurea) (ara sezzjoni 4.4)

- Pazjenti li qed jieħdu metformin u sulphonylurea: fejn xieraq AVANDAMET jista' jinbada d'id-doża ta' 4mg kuljum rosiglitazone bid-doża ta' metformin minflok dik li tkun qed tittieħed

diġà. Żjieda fil-komponent ta' rosiglitazone għal 8 mg kuljum trid tiġi magħmula b'attenzjoni wara evalwazzjoni klinika xierqa li tistabbilixxi r-riskju li pazjent jista' jiżviluppa effetti mhux mixtieqa relatati ma' retenzjoni ta' fluwidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

- Pazjenti stabbiliti fuq terapija orali trippla: meta xieraq, AVANDAMET tista' tintuża minflok id-doži ta' metformin u rosiglitazone li qed jittiehdu diġà.

Meta xieraq, AVANDAMET jista' jintuża biex jisostitwixxi użu konkomitanti ta' rosiglitazone u metformin f'terapija orali doppja jew trippla diġà stabbilita biex tissimplifika t-trattament.

L-Anzjani

Billi metformin jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliwi, u l-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani spiss tkun imnaqqsa, pazjenti anzjani li jiehdu AVANDAMET għandu jkollhom il-funzjoni tal-kliwi segwita regolarment (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti b'funzjoni tal-kliwi baxxa

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew fejn il-kliwi ma jahdmux sew eż. livelli seroloġiċi ta' kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel u $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew clearance tal-kreatinina $<70\text{ ml/min}$ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Tfal u adoloxxenti

AVANDAMET mhux rakkomandat għal użu fi tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena għax m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu f'din l-età (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b':

- sensittività eċċessiva għal rosiglitazone, għal metformin hydrochloride jew għal xi sustanzi mhux attivi
- insuffiċjenza tal-qalb jew passat ta' din il-kundizzjoni (stadji tan-New York Heart Association (NYHA) I sa IV)
- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI) (ara sezzjoni 4.4)
- mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' ossiġnu fil-livell ċellulari bħal:
 - falliment tas-sistema tal-qalb jew respiratorja
 - infart tal-qalb reċenti
 - xokk
- indeboliment tal-fwied
- intossikazzjoni akuta bl-alkohol, vizzju ta' xorb alkoholiku eċċessiv (ara sezzjoni 4.4)
- stat dijabetiku ta' ketoaċidoži jew stat dijabetiku pre-koma
- insuffiċjenza tal-kliwi jew il-kliwi ma jahdmux sew eż. livelli seroloġiċi tal-kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew tneħħija ta' kreatinina ta' $<70\text{ ml/min}$ (ara sezzjoni 4.4)
- kundizzjonijiet akuti li jistgħu jibdlu l-funzjoni tal-kliwi bħal:
 - nuqqas ta' ilma fil-ġisem
 - infezzjoni qawwija
 - xokk
 - amministrazzjoni intravaskulari ta' kimiċi għall-kuntrast li fihom Iodine (ara sezzjoni 4.4)
 - nisa li qed ireddegħu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Aċidoži Lattika

Il-livell għoli ta' l-aċidu lattiku hija kumplikazzjoni metabolika, rari hafna iżda serja, li tista' tiġri meta jakkumula metformin. Każijiet rapportati ta' livell għoli ta' aċidu lattiku f'pazjenti fuq metformin għaw l-iżjed f-pazjenti dijabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliwi. L-inċidenza ta' aċidoži lattika

tista' u għandha tkun imnaqqsa billi wiehed jikkunsidra wkoll fatturi ohra li jżidu r-riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata sew, livell għoli ta' ketones, sawm fit-tul, xorb alkoholiku eċċessiv, insuffiċjenza tal-fwied u kull kundizzjoni assoċjata man-nuqqas ta' ossiġnu.

Dijanjożi:

L-aċidożi lattika hija ikkaratterizzata b'dispenja aċidotika, uġiġh addominali u ipotermja li jwasslu għal koma. Karatteristiċi dijanjożiċi tal-laboratorju huma pH tad-demm baxx, livelli tal-lactate fil-plażma 'l fuq minn 5 mmol/l u żjieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk wiehed jissuspetta li hemm stat ta' aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent jiddaħhal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9).

Il-funzjoni tal-kliewi

Billi huma l-kliewi li jneħhu l-metformin mill-ġisem, il-konċentrazzjoni seroloġika tal-kreatinina għandha tiġi iddeterminata regolarment:

- mill-anqas darba fis-sena f'pazjenti fejn il-kliewi jahdmu sew
- mill-anqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti meta l-livell seroloġiku tal-kreatinina jkun fin-naħa ta' fuq tan-normali u fl-anzjani.

Fl-anzjani, ta' spiss ikun hemm tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi bla sintomi. Attenzjoni speċjali għandha tingħata f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi mnaqqsa, bħal meta tkun ser tinbeda xi kura kontra l-pressjoni għolja jew diuretika jew meta tkun ser tinbeda xi kura bin-NSAID.

Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb

Thiazolidinediones jistgħu iwasslu għal retenzjoni ta' fluwidu u din tista' tħarrax jew tipprovoka sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva. Rosiglitazone jista' jikkawża retenzjoni ta' fluwidu li tiddependi mid-doża. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-pazjenti kollha, speċjalment dawk li qed jieħdu t-trattament flimkien ma' l-insulina u sulphonylurea, dawk li għandhom riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb u dawk b'riżerva tal-qalb mnaqqsa, għandhom jiġu monitorjati għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu ma retenzjoni ta' fluwidu, inklużi żjieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb. AVANDAMET għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardijaku.

L-użu ta' AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea jew insulina jista' jkun assoċjat ma' riskji akbar ta' retenzjoni tal-fluwidu jew insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.8). Qabel tittiehed id-deċiżjoni li jinbeda AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi. Aktar monitoraġġ tal-pazjent huwa rrakkomandat b'mod speċjali jekk AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina iżda anke ma' sulphonylurea.

L-insuffiċjenza tal-qalb kienet ukoll iżjed frekwenti f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza tal-qalb; edema u insuffiċjenza tal-qalb kienu wkoll irrapurtati aktar spiss f'pazjenti anzjani u f'pazjenti b'falliment tal-kliewi hafif jew moderat. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena minhabba esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs, l-insulina u r-rosglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-teħid flimkien ta' dawn, jista' jżid ir-riskju ta' edema.

Kombinazzjoni ma' insulina

Kienet osservata inċidenza akbar ta' insuffiċjenza tal-qalb fi studji kliniċi meta rosglitazone jintuża flimkien ma' insulina. Kemm l-insulina kif ukoll rosglitazone huma assoċjati ma' ritenzjoni ta' fluwidu, l-ghoti flimkien jista' jżid ir-riskju ta' edema u jista' jżid ir-riskju ta' mard iskemiku tal-qalb. L-insulina għandha tiżdied biss f'kura stabbilita b'rosglitazone f'każijiet speċjali u taħt osservazzjoni mill-viċin.

Iskemja Mijokardijaka

Analizi retrospettiva ta' dejta minn 42 studju kliniku fuq perijodu qasir miġbura f'daqqa tindika li kura b'rosglitazone tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti mijokardijaci iskemici.

Madankollu, globalment id-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' iskemija kardijaka mhux konklussiva (ara sezzjoni 4.8). Hemm informazzjoni limitata minn studji klinici f'pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb u/jew mard ta' l-arterji ta' l-idejn u s-saqajn. Ghalhekk, bhala prekawzjoni, l-użu ta' rosigitazone m'huwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti, l-aktar daww b'sintomi ta' iskemija mijokardijaka.

Sindromu Koronarju Akut (ACS)

Pazjenti li esperjenzaw ACS ma gewx studjati fi studji klinici kkontrollati b'rosigitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' falliment tal-qalb f'dawn il-pazjenti, rosigitazone m'ghandux jinbeda f'pazjenti li kellhom event koronarju akut u għandu jitwaqqaf fil-fażi akuta (ara sezzjoni 4.3).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Fl-esperjenza b'rosigitazone wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' ħsara fil-funzjoni taċċelloli tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Teżisti esperjenza limitata ta' rosigitazone f'pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal). Ghalhekk, enzimi tal-fwied għandhom jiġu eżaminati qabel ma tinbeda l-kura b'AVANDAMET fil-pazjenti kollha u perijodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. M' għandiex tinbeda kura b'AVANDAMET f'pazjenti b'livell għoli ta' dawn l-enzimi (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT joġhlew sa > 3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal waqt il-kura b'AVANDAMET, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jergħu jkun eżaminati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli tal-ALT jibqgħu >3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal, il-kura għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu problemi fil-fwied, bħal dardir mingħajr raġuni, rimettar, uġiġh ta' żaqq, ghejja, nuqqas ta' aptit, u/jew urina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom ikunu eżaminati. Wiehed għandu joqgħod fuq il-ġudizzju kliniku sabiex jiddeċidi jekk il-kura b'AVANDAMET għandiex titkompla sakemm jaslu r-riżultati tal-laboratorju. Jekk toħroġ is-suffeġra, il-kura għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-ghajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' bidu ta' edema makulari tad-dijabete b'naqqis fl-akutezza fil-vista jew li din tmur għall-agħar wara li jittiehdu t-thiazolidinediones, inkluż ir-rosigitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrapportaw edema periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosigitazone u l-edema makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edema makulari jekk pazjent jirrapporta disturbi fl-akutezza tal-vista u għandu jikkunsidra jibgħat lil-pazjent għall-parir xieraq ta' speċjalista ta' l-ghajnejn.

Żjieda fil-piż

Fi studji klinici b'rosigitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatat mad-doża, li kienet akbar meta intuża flimkien ma' insulina. Ghalhekk wiehed għandu jzomm għajnejh fuq il-piż, billi dan jista' jkun minhabba ritenzjoni ta' fluwidu, li jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Anemija

Waqt il-kura b'rosigitazone jista' jkun hemm naqqis fil-livell ta' l-emoglobina relatat mad-doża. F'dawk il-pazjenti li jkollhom livell baxx ta' emoglobina qabel jibdew il-kura, hemm riskju akbar ta' anemia waqt li jkun qed jieħdu AVANDAMET.

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu AVANDAMET flimkien ma sulphonylurea jew insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun mehtieg aktar monitoraġġ tal-pazjent u tnaqqis fid-doża tat-trattament konkomitanti.

Kirurgija

Billi AVANDAMET fih metformin hydrochloride, il-kura għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel operazzjoni bil-loppju ġenerali, u ġeneralment m'ghandux jerga' jinbeda qabel iġhaddu 48 siegħa.

Amministrazzjoni ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom Iodine

L-amministazzjoni intravaskolari ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine fi studji radjoloġici

jista' jwassal għall-falliment tal-kliewi. Għalhekk, minhabba s-sustanza attiva metformin, AVANDAMET għandu jitwaqqaf qabel jew waqt li jsir l-eżami u ma jergax jinbeda qabel iġhaddu 48 siegħa, u jerga jingħata biss jekk it-testijiet tal-kliewi juru li qed jahdmu sew (ara sezzjoni 4.5)

Mard ta' l-għadam

Studji fit-tul juru inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jieħdu rosiglitazone (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-ksur seħhet f'id-dirghajn u fil-parti distali tar-riglejn. Fin-nisa din iż-żjeda fl-inċidenza għet innotata wara l-ewwel sena tat-trattament u ppersistiet waqt kura fit-tul. Ir-riskju ta' ksur għandu jiġi kkunsidrat fil-kura ta' pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu jieħdu rosiglitazone.

Prekawzjonijiet ohra

Nisa li għadhom mhux fil-menopawsa hađu rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji pri-kliniċi wrew xi żbilanċ ormonali (ara sezzjoni 5.3), l-ebda effett negattiv sinifikanti fuq il-mestruwazzjoni ma gie osservat. Minhabba li jtejjeb is-sensittività għall-insulina, dawk in-nisa li ma jowulawx minhabba reżistenza għall-insulina jistgħu jerggħu jibdedw jowulaw. Il-pazjenti għandhom ikunu informati dwar ir-riskju ta' tqala (ara sezzjoni 4.6).

AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tar-rosiglitazone (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tal-metformin (ara sezzjoni 4.5). Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' AVANDAMET skond il-pożoloġija rakkomandata jew tibdil fit-trattament dijabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu d-dieta bit-tqassim regolari tal-karboidrati matul il-jum. Pazjenti b'piz żejjed għandhom ikomplu bid-dieta nieqsa mill-enerġija.

It-testijiet tal-laboratorju għall-kontroll tad-dijabete li jsiru normalment għandhom jiġu magħmula regolarment.

AVANDAMET fih il-lactose u għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza għall-galattożju, defiċjenza Lapp lactase jew meta l-ġisem ma jassorbix sew il-glukożju/galattożju.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għadhom ma sarux studji formali dwar prodotti li ma jaqblux ma' AVANDAMET, izda l-użu simultanju ta' sustanzi attivi f'pazjenti fi studji kliniċi u f'użu kliniku mifrux ma rriżulta f'ebda interazzjoni mhux mistennija. L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali (rosiglitazone u metformin).

Hemm riskju ikbar ta' aċidu lattiku f'każ ta' intossikazzjoni alkoholika akuta (partikolarment f'każ ta' sawm, dieta mhux sustanzjuża jew insuffiċjenza fil-fwied) minhabba s-sustanza attiva metformin f'AVANDAMET (ara sezz. 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum ta' l-alkohol u prodotti mediċinali li fihom l-alkohol.

Prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) jistagħu ma jaqblux ma metformin billi jikkompetu għall-istess sistema ta' trasport tubulari renali. Studju li sar f'seba' voluntiera normali u f'saħħithom wera li cimetidine amministrat f'doża ta' 400mg darbtejn kuljum, żied l-esponiment sistemiku ta' metformin (AUC) b'50% u C_{max} b'81%. Għalhekk għandu jkun hemm monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża skond il-pożoloġija rakkomandata u bdil fit-trattament tad-dijabete għandu jiġi kkunsidrat meta prodotti

medicinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulati renali jingħaw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa l-iktar metabolizzat permezz ta' CYP2C8, b'CYP2C9 iservi biss bħala mogħdija żgħira.

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irrizulta f'żjieda doppja ta' konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjieda ta' riskju ta' reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu mad-doża, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' rosiglitazone. Monitoraġġ b'attenzjoni ta' kontroll glicemiku għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' rifampicin (*inducer* ta' CYP2C8) irrizulta fi tnaqqis ta' 66% fil-konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Ma jistax jiġi eskluż li *inducers* oħra (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) jistgħu wkoll ikollhom effett fuq l-esponiment għal rosiglitazone. Jista' jkun li d-doża ta' rosiglitazone għandha tizzied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Meta rozoglitazone gie mogħti flimkien ma' l-agenti anti-iperglicemiċi orali glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament relevanti.

Meta rosiglitazone ingħata flimkien ma' digoxin, is-sustrat CYP2C9 warfarin, is-sustrati CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol jew noretindrone ma' ġewx osservati l-ebda interazzjonijiet klinikament relevanti.

Meta kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine jiġu amministrati fis-sistema vaskulari, dan jista' jwassal għal kollass fil-kliwi, li jirriżulta f'akkumolu ta' metformin u riskju ta' aċidu lattiku. L-amministrazzjoni ta' metformin għandha titwaqqaf qabel jew meta jsir it-test u m'għandiex terġa' tibda sa' 48 siegħa wara u tingħata biss wara li jerġa' jiġi evalwat u żgurat li l-kliwi qed jiffunzjonaw normalment.

Tahlit li jirrikjedi prekawzjonijiet meta jintuza.

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali) beta-2-agonists, u djujetiċi fihom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jkun mgharraf u jsir monitoraġġ iktar spiss tal-glukożju fid-dem, speċjalment fil-bidu tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

Inibituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli tal-glukożju fid-dem. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif pri-kliniku jew kliniku disponibbli dwar l-effetti ta' AVANDAMET fuq tqala u treddigh.

Ġie rappurtat li rosiglitazone jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. M'hemmx tagħrif adegwat mill-użu ta' rosiglitazone f'nisa tqal. Studji fuq annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem mhux magħruf.

Għalhekk, AVANDAMET m'għandux jintuza waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk issehh tqala, il-kura b'AVANDAMET m'għandiex titkompla sakemm il-benefiċċju mistenni għall-omm ma jkunx ikbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Kemm rosiglitazone kif ukoll metformin instabu fil-halib ta' l-annimali taht esperiment. Mhux magħruf jekk it-treddigh iwassalx biex it-tarbija tkun espota għall-prodott medicinali. Għalhekk AVANDAMET m'għandux jintuza f'nisa li qed iredgħu. (ara sezzjoni 4.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDAMET m'għandu l-ebda jew ftit li xejn effet fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull komponent ta' AVANDAMET huma pprezentati hawn taht. Reazzjoni mhux mixtieqa għad-doża fissa kombinata hija pprezentata biss jekk din ma' tfaċċatx f'wiehed mill-komponenti ta' AVANDAMET jew jekk grat b'frekwenza oghla minn dik indikata f'komponent minnhom.

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosiglitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi oħra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa assenjati fuq bażi ta' esperjenza minn provi kliniċi mhux neċessarjament jirriflettu l-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa li jsejtnu fil-prattika klinika. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$ inkluż rapporti iżolati).

AVANDAMET

Tagħrif minn studji *double-blind* jikkonferma li l-profil ta' sigurtà ta' rosiglitazone u metformin flimkien jixbah il-profil kkombinat tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa għaž-żewġ prodotti mediċinali. Tagħrif b'AVANDAMET huwa wkoll konsistenti ma' dan il-profil kkombinat ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa.

Tagħrif minn provi kliniċi (żjeda ta' l-insulina ma' trattamet stabbilit b'AVANDAMET)

Fi studju wiehed (n=322) fejn żdieded l-insulina lill-pazjenti stabbiliti b'AVANDAMET, lebda reazzjonijiet mhux mixtieqa ma ġew innutati aktar minn dawk li diġà ġew definiti għal AVANDAMET jew trattament ikkombinat b'rosiglitazone. Madanakollu, ir-riskji mhux mixtieqa ta' retenzjoni tal-fluwidu kif ukoll l-ipoglicemija jżdiedu meta AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina.

Rosiglitazone

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosiglitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi oħra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent.

It-tabella 1 telenka reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati minn analizi ta' provi kliniċi li nvollew aktar minn 5,000 pazjent li kienu fuq trattament b'rosiglitazone. F'kull klassi tas-sistemi u l-organi, effetti mhux mixtieqa għal monoterapija b'rosiglitazone huma pprezentati fit-tabella f'ordni ta' tnaqqis fil-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa jidhru f'ordni ta' tnaqqis fis-serjeta' tal-każ.

Tabella 1. Frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-tagħrif minn provi kliniċi b'rosiglitazone.

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi skond it-terapija		
	Monoterapija b'rosiglitazone	Rosiglitazone ma' metformin	Rosiglitazone ma' metformin u sulphonylurea
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika			
anemija	Komuni	Komuni	Komuni
granulocitopenja			Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigliceridemija	Komuni		
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		
ipoglicemja		Komuni	Komuni Hafna
Mard tas-sistema nervuża			
sturdament*		Komuni	
uġigh ta' ras*			Komuni
Mard tal-qalb			
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni
iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali			
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue			
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	
uġigh fil-muskoli*			Komuni
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
edema	Komuni	Komuni	Komuni Hafna

*Il-kategorija ta' frekwenza għall-isfond ta' l-inċidenza ta' dawn l-effetti, kif mehud mit-tagħrif mill-grupp placebo fi provi kliniċi, hija 'komuni'.

¹ Iperkolesterolemija ġiet irrappurtata sa f'5.3% ta' pazjenti fuq terapija ta' rosiglitazone (monoterapija u terapija orali doppja jew trippla). Il-livell shih elevat tal-kolesterol kien assoċjat ma' żjieda kemm fl-LDLc kif ukoll fil-HDLc, iżda l-proporzjon tal-kolesterol shih: HDLc ma nbidilx jew tjejb fis-studji fit-tul. Generalment, dawn iż-żjiediet kienu l-biċċa l-kbira hfiyf sa moderati u normalment ma kienux jehtiegu li t-trattament jitwaqqaf.

² Inċidenza ikbar ta' insuffiċjenza tal-qalb ġiet osservata meta rosiglitazone ġie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (b'terapija doppja jew trippla), u deher li kienet oghla b'8 mg rosiglitazone meta mqabbla ma 4 mg rosiglitazone (doża shiha ta' kuljum). L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'terapija orali trippla kienet ta' 1.4% fl-istudju double blind prinċipali, meta mqabbla ma' 0.4% għal terapija doppja b'metformin u sulphonylurea. L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'kombinazzjoni ma' l-insulina (rosiglitazone miżjud ma' terapija b'insulina stabbilita) kienet ta' 2.4%, meta mqabbla ma' insulina wahedha, 1.1%.

Fi prova ta' sena kkontrollata bi placebo, f'pazjenti b' waqfien tal-qalb kongestiva NYHA klassi I-II, kien hemm deterjorament jew deterjorament possibbli ta' insufficjenza tal-qalb f'6.4% tal-pazjenti trattati b'rosiglitazone, meta mqabbla ma' 3.5% bi placebo.

³F'analizi retrospettiva ta' taghrif minn 42 studji klinici fuq tul ta' zmien qasir, migbura flimkien, l-incidenza generali ta' kazi assoċjati tipikament ma' iskemija kardijaka kienet oghla fil-każ ta' terapija li jkun fiha rosiglitazone, 2.00% kontra komparaturi attivi kombinati u placebo, 1.53% [hazard ratio (HR) 1.30 (95% confidence interval (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone gie mizjud f'pazjenti stabbiliti fuq insulina u f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu nitrates minhabba mard iskemiku tal-qalb maghruf. F'agğornament ta' din l-analizi retrospettiva li kienet tinkludi 10 studji ohra li laħqu l-kriterju għall-inkluzjoni, iżda ma kienux disponibbli waqt l-analizi originali, l-incidenza globali ta' avvenimenti tipikament assoċjati ma' iskemija kardijaka ma kienetx statistikament differenti għal korsijiet li fihom rosiglitazone, 2.21% kontra komparaturi attivi u placebo kombinati, 2.08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Fi studju prospettiv dwar riżultati kardjovaskulari (medja tal-vista ta' wara 5.5 snin) l-avvenimenti tal-endpoint primarja ta' mewt kardjovaskulari jew dhul l-isptar kienu simili bejn rosiglitazone u komparaturi attivi [HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Żewġ studji klinici ohra kbar fuq tul ta' zmien twil, prospettivi, randomised u kontrollati (9,620 pazjent, tul tal-istudju >3 snin f'kull studju), li qabblu rosiglitazone ma' xi agenti orali anti-dijabetiċi jew placebo, ma kkonfermawx jew eskcludew ir-riskju potenzjali ta' iskemija kardijaka. Ma' tulhom kollha, l-informazzjoni disponibbli fuq ir-riskju ta' iskemija kardijaka m'hijiex konklussiva.

⁴Studji fuq tul ta' zmien twil juru żjieda fl-incidenza ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jiehdu rosiglitazone. Fi studju b' monoterapija, l-incidenza fin-nisa għal rosiglitazone kienet 9.3% (2.7 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) vs 5.1% (1.5 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal metformin jew 3.5% (1.3 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal glibenclamide. Fi studju iehor fuq tul ta' zmien twil, kien hemm żjieda fl-incidenza ta' ksur fl-ghadam għall-individwi fil-grupp ta' rosiglitazone kombinat meta mqabbel mal-kontroll attiv [8.3% kontra 5.3%, Proporzjon ta' riskju 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ir-riskju ta' ksur deher li kien oghla fin-nisa relattiv għall-kontroll [11.5% kontra 6.3%, Proporzjon ta' riskju 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], milli fl-irġiel relattiv għall-kontroll [5.3% kontra 4.3%, Proporzjon ta' riskju 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Aktar dejta hija meħtieġa biex jiġi determinat jekk hemmx żjieda fir-riskju ta' ksur fl-irġiel wara perijodu itwal ta' visti ta' wara. Il-biċċa l-kbira ta' ksur ġew irrapportati fid-dirghajn u fil-parti distali tar-riglejn (ara sezzjoni 4.4).

Fi provi klinici *double blind* b'rosiglitazone, l-incidenza ta' żidiet fl-ALT aktar minn tlett darbiet ta' l-oghla limitu tan-normal kienet daqs tal-placebo (0.2%) u anqas minn dik tal-komparaturi attivi (0.5% meformin/sulphonylureas). L-incidenza tal-effetti kollha mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mas-sistemi tal-fwied u tal-marrara kienet ta' <1.5% fi kwalunkwe grupp ta' trattament u jixbah lil dak bi placebo.

Taghrif ta' wara t-tqeghid fis-suq

Min barra r-reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif minn provi klinici, reazzjonijiet mhux mixtieqa pprezentati f'Tabella 2, ġew identifikati waqt l-użu ta' wara l-awtorizzazzjoni tar-rosiglitazone

Tabella 2. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif ta' wara t-tqeghid fis-suq tar-rosiglitazone

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
żjieda mgħaġġla u eċċessiva fil-piż	Rari hafna
Mard tas-sistema immuni (ara mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda)	
reazzjoni anafilattika	Rari hafna
Mard ta' l-ghajnejn	
edema makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edema pulmonari	Rari
Mard tal-fwied u tal-marrara	
indeboliment tal-funzjoni tal-fwied, indikat primarjament minn għoli fl-enzimi tal-fwied ⁵	Rari
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda (ara Mard tas-sistema immuni)	
angjodema	Rari hafna
reazzjonijiet fil-ġilda (eż. urtikarja, hakk, raxx)	Rari hafna

⁵ Każi rari ta' żjieda fl-enzimi tal-fwied u hsara fil-funzjoni taċ-ċelloli tal-fwied kienu rappurtati. F'każi rari hafna kienu rappurtati ukoll mwiet.

Metformin

Taghrif minn Provi Kliniċi u Taghrif ta' Wara t-Tqeghid fis-Suq

It-Tabella 3 tippreżenta ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa skond il-kategoriji tal-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza. Kategoriji tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott disponibbli fl-UE.

Tabella 3. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ta' metformin identifikati minn provi kliniċi u tagħrif wara t-tqeghid fis-suq

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard gastro-intestinali	
sintomi gastro-intestinali ⁶	Komuni hafna
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
aċidożi lattika	Rari hafna
defiċjenza tal-vitamina B12 ⁷	Rari hafna
Mard tas-sistema nervuża	
togħma ta' metall	Komuni
Mard tal-fwied u tal-marrara	
mard tal-funzjoni tal-fwied	Rari hafna
epatite	Rari hafna
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
urtikarja	Rari hafna
ħmura	Rari hafna
ħakk	Rari hafna

⁶Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarrea, uġigh ta' żaqq u nuqqas ta' aptit isehhu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u jieqfu waħidhom fil-biċċa l-kbira tal-każi.

⁷Trattament fit-tul b'metformin ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li f'każi rari hafna jirrizulta f'effett kliniku sinifikanti ta' defiċjenza tal-vitamina B12 (e.ż. anemija megaloblastika)

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda tagħrif dwar doża eċċessiva ta' AVANDAMET.

Jeżisti tagħrif limitat dwar doża eċċessiva ta' rosiglitazone fil-bniediem. Fi studji kliniċi fuq volontiera, rosiglitazone ġie amministrat f'dożi orali individwali sa' 20mg u kien ittollerat tajjeb.

Doża qawwija ta' metformin (jew riskji koeżistenti ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika li hija emergenza medika u li trid tiġi ttrattata fi sptar.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. L-iktar metodu effettiv biex jitneħħa l-lactate u l-metformin huwa d-djalizi tad-dem. Madankollu rosiglitazone għandu bażi qawwija ta' proteini u ma' jitneħħiex permezz ta' dijalizi tad-dem.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti Mediċinali orali kkombinati li jnaqqsu l-livell ta' zokkor fid-dem, kodiċi ATC: A10BD03

AVANDAMET jikkombina żewġ aġenti anti-iperglicemiċi permezz ta' mekkanizmu ta' azzjoni kumplimentari biex itejjeb il-kontroll tal-glukożju fid-dem f'pazjenti b'diabetu tip 2: rosiglitazone maleate, membru tal-klassi thiazolidinedione, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi

biguanide. Thiazolidinediones jaħdmu primarjament billi jnaqqsu r-reżistenza għall-insulina u l-biguanides jaħdmu primarjament billi jnaqqsu l-produzzjoni endoġena ta' glukożju fil-fwied.

Rosiglitazone

Rosiglitazone huwa agonist selettiv fir-receptor nukleġari PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*) u huwa membru tal-klassi ta' aġenti anti-ipergliċemiċi thiazolidinedione. Huwa jnaqqas il-glukożju fid-demm billi jnaqqas ir-reżistenza għall-insulina fit-tessut xahmi (*adipose*), fil-muskolu skeletali u fil-fwied.

L-attività anti-ipergliċemika ta' rosiglitazone għet murija f'numru ta' mudelli ta' annimali b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, rosiglitazone ippreserva l-funzjoni taċ-cellula β kif muri miż-żjieda fil-massa ta' ċelloli (*islets*) fil-frixa u l-kontenut ta' l-insulina u evita l-iżvilupp ta' ipergliċemija f' mudelli ta' annimali b'dijabete ta' tip 2. Rosiglitazone la stimola tnixxija ta' l-insulina mill-frixa u lanqas induċa ipogliċemija fil-firien u l-ġrieden. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (sustanza tat-tip para-hydroxy-sulphate) b'affinità għolja għas-sustanza umana PPAR γ solubbli, wera qawwa relattivament għolja f'analizi dwar it-tolleranza għall-glukożju fi ġrieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-ożservazzjoni għadha ma' għetx iċċarata għal kollox.

Fi provi kliniċi, l-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju ożservati b'rosiglitazone huma građwali fil-bidu b'evidenza ta' riduzzjoni kwazi massima fil-livell ta' glukożju fil-plażma meta l-pazjent ikun sajjem (FPG), wara bejn wieħed u iehor tmien ġimghat ta' terapija. It-titjib fil-kontroll glicemiku huwa assoċjat mat-tnaqqis fil-livell ta' glukożju meta l-pazjent ikun sajjem kif ukoll fil-livell wara l-ikel.

Rosiglitazone ġie assoċjat ma' żjieda fil-piż. Fi studji mekkanistiċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taħt il-ġilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkanizmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-cellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkanizmi ta' azzjoni differenti iżda kumplimentari, terapija b'rosiglitazone u metformin irriżultat f'effetti additivi fuq il-kontroll glicemiku f'pazjenti diabetiċi ta' tip 2.

Fi studji b'tul massimu ta' tlett snin, rosiglitazone mogħti darba jew darbtejn kuljum f'terapija orali doppja ma' metformin wassal għal titjib sostnut fil-kontroll glicemiku (FPG u HbA1c). Effett iktar inċiżiv ta' tnaqqis fil-glukożju ġie ożservat f'pazjenti smien. Studju finali għadu ma' għex konkluż fuq rosiglitazone u għalhekk il-benefiċċji fuq medda twila assoċjati ma' titjib fil-kontroll glicemiku ta' rosiglitazone għadhom ma' ġewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 ġimgha sar fuq 197 tifel u tifla (eta' bejn 10 u 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. Titjib fl-HbA1c mill-linja bażi kiseb statistika sinifikanti biss fil-grupp tal-metformin. Rosiglitazone ma wariex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' ġew innutati l-ebda problemi ta' sigurtà fit-tfal meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ma hemmx tagħrif dwar effikaċija u sigurtà f'pazjenti pedjatriċi.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) kienet prova klinika kkontrollata, double-blind, f'ħafna ċentri li damet sejra għal 4-6 snin (tul ta' żmien medju ta' 4 snin), fejn rosiglitazone b'doża ta' 4 sa 8 mg kuljum tqabbel ma' metformin (500 mg sa 2000 mg kuljum) u glibenclamide (2.5 sa 15 mg kuljum) f'4351 suġġett li qatt ma' ħadu din it-tip ta' mediċina u li kellhom dijanjosi reċenti (≤ 3 snin) ta' dijabete tat-tip 2. Trattament b'rosiglitazone naqqas b'mod sinifikanti ir-riskju li jintlahaq falliment tal-monoterapija (FPG >10.0 mmol/L) b'63% meta mqabbla ma' glibenclamide (HR 0.37, CI 0.30-0.45) u b'32% meta mqabbla ma' metformin (HR 0.68, CI 0.55-0.85) waqt l-andament ta' l-istudju (sa 72 xahar ta' trattament). Dan juri inċidenza kumulattiva ta' falliment ta' kura ta' 10.3% għal rosiglitazone, 14.8% għal metformin u 23.3% għal pazjenti ttrattati bi glibenclamide. Meta jitqies kollox, 43%, 47% u 42% tas-suġġetti fil-grupp ta' rosiglitazone, glibenclamide u metformin rispettivament, irtiraw minħabba raġunijiet barra falliment tal-monoterapija. L-impatt ta' dawn is-

sejbiet fuq l-andament tal-marda jew fuq l-effetti mikrovaskulari jew makrovaskulari għadhom ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li ġew osservati kienu konsistenti mal-profil ta' event i avversi għal kull trattament, li jinkludu zieda kontinwa fil-piż b'rosiglitazone. Dehret ukoll osservazzjoni oħra ta' inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fin-nisa fuq rosiglitazone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Il-prova RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) kien studju kbir (4,447 individwu), open-label, prospettiv u kkontrollat (medja ta' visti ta' wara 5.5 snin) fejn pazjenti b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata sew b'metformin jew b'sulphonylurea kienu randomised biex iżidu rosiglitazone jew metformin jew sulphonylurea. It-tul medjan tad-dijabete f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 7 snin. L-*endpoint* primarju iġġudikat kien dħul l-isptar minhabba avvenimenti kardjovaskulari (inkluż dħul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb) jew mewt kardjovaskulari. Id-doži medja fit-tmiem tal-kura randomised huma muriġja fit-tabella li ġejja:

Kura Randomised †	Doża medja (SD) fit-tmiem tal-kura randomised
Rosiglitazone (SU jew metformin)	6.7 (1.9) mg
Sulphonylurea (metformin fl-sfond)	
Glimepiride*	3.6 (1.8) mg
Metformin (sulphonylurea fl-sfond)	1995.5 (682.6) mg

*Doži effettivi relattivi simili (i.e madwar nofs id-doża massima) għal sulphonylureas oħra (glibenclamide u glicazide).

† Pazjenti li hađu l-kura magħżula kif randomised flimkien mal-kura korretta fl-isfond u b'dejta li tista' tiġi evalwata.

Ma kienet osservata l-ebda differenza fin-numru ta' avvenimenti ta' l-*endpoint* primarja għal rosiglitazone (321/2220) kontra l-konroll attiv (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), li lahqet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità defnita minn qabel ta' 1.20 (nuqqas ta' inferjorità $p = 0.02$). HR u CI għall-*endpoints* sekondarji kruċjali kienu: mewt minn kull kawża (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (*Major Adverse Cardiac Events* - mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku akut, puplesija) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), mewt kardjovaskulari (HR 0.84, CI 0.59-1.18), infart mijokardijaku akut (HR 1.14, CI 0.80-1.63) u puplesija (HR 0.72, CI 0.49-1.06). F'sotto studju wara 18-il xahar, terapija doppja b'rosiglitazone miżjud ma kienetx inferjuri għat-tahlita ta' sulphonylurea flimkien ma' metformin biex tnaqqas HbA1c. Fl-analiżi finali wara 5 snin, tnaqqis medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c ta' 0.14% għall-pazjenti fuq rosiglitazone miżjud ma' metformin kontra żjieda ta' 0.17% għall-pazjenti li qed jiehdu sulphonylurea miżjud ma' metformin deher waqt kura b'terapija doppja kombinata randomised ($p < 0.0001$ għad-differenza tal-kura). Deher tnaqqis medju aġġustat f'HbA1c ta' 0.24% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu rosiglitazone miżjud ma' sulphonylurea, kontra tnaqqis f'HbA1c ta' 0.10% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu metformin miżjud ma' sulphonylurea, ($p = 0.0083$ għad-differenza fil-kura). Kien hemm żjieda sinifikanti fl-insuffiċjenza tal-qalb (fatali u mhux fatali) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) u fil-ksur fl-għadam (Proporzjon ta' Riskju 1.57, CI 1.26-1.97) fil-kura li kien fiha rosiglitazone meta mqabbel mal-konroll attiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Total ta' 564 pazjent irtiraw mill-*rosiglitazone* u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-*rosiglitazone* ta' wara u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-*rosiglitazone* ta' wara.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, li jbaxxu kemm il-livell bażi u l-livell ta' wara l-ikel tal-glukożju fil-plażma. Ma jistimulax tnixxija ta' l-insulina u għalhekk ma jikkawzax ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tlett mekkaniżmi:

- permezz ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jzomm lura glukoneoġenesi u glajkoġenolizi
- fil-muskolu, billi jżid ftit is-sensitivitá għall-insulina u b'hekk itejjeb l-assorbiment u l-użu periferali tal-glukożju.
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

Metformin jistimola s-sintezi tal-glajkoġen intraċellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase

Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport ta' tipi speċifiċi ta' *membrane glucose transporters* (GLUT-1 u GLUT-4)

Fil-bniedem, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-gliċemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu lipidu. Dan intwera f'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kontrollati fuq żmien medju jew twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u livelli ta' trigliċeridi.

L-istudju każwali prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċji fuq medda twila ta' kontroll fuq il-glukożju fid-demm f'każi ta' dijabete ta' tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz eċċessiv ikkurati b'metformin wara li falliet id-dieta waħidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każi/1,000 snin ta' kura (*patient-years*)) imqabbel ma' dieta waħidha (43.3 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0023$, u mqabbel ma' gruppi ta' monoterapija kkombinata bis-sulphonylurea u l-insulina (40.1 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' mwiet relatati mad-dijabete: metformin 7.5 każi/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 12.7 każi/1,000 snin ta' kura, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mwiet in generali: metformin 13.5 każi/1,000 snin ta' kura komparat ma' dieta waħidha 20.6 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.011$) u kkomparat ma' gruppi ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina kkombinati 18.9 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjali: metformin 11-il każ/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 18-il każ/1,000 snin ta' kura ($p=0.01$).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

AVANDAMET

Assorbiment

L-ebda differenza statistikament sinifikanti ma giet osservata bejn il-karatteristiċi ta' assorbiment ta' rosiglitazone u metformin mill-pillola AVANDAMET u daww miġbura minn pilloli ta' rosiglitazone maleate u metformin hydrochloride, rispettivament.

L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-AUC ta' rosiglitazone jew metformin meta AVANDAMET gie amministrat lil voluntiera b'saħħithom. Wara l-ikel, C_{max} kien iktar baxx (22% rosiglitazone u 15% metformin) u t_{max} ittardjat (b'madwar 1.5 h rosiglitazone u 0.5 h metformin). Dan l-effett ta' l-ikel mhux ikkunsidrat klinikament sinifikanti.

L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-karatteristiċi farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbiment

Biodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali kemm ta' 4 mg kif ukoll ta' 8 mg hija ta' madwar 99%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rosiglitazone jilhq u l-oghla livell madwar siegħa wara li tittiehed id-doża. Konċentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wieh u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' dożi terapewtiċi.

L-ogħti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-esponiment globali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u ttardjar fit- t_{max} (madwar 1.75 h) ġew osservati meta imqabbla ma' l-ogħti ta' doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti u għalhekk mhux neċessarju li rosiglitazone jiġi mogħti f'xi hin partikolari in relazzjoni ma' l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone mhux affetwat minn żiediet fil-pH gastriku.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' rosiglitazone hu madwar 141 f'volontiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini fil-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhux affetwat mill-koncentrazzjoni jew l-età. L-irbit mal-proteini tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (para-hydroxy-sulphate) huwa għoli ħafna (>99.99%).

Metaboliżmu

Il-metaboliżmu ta' rosiglitazone huwa estensiv mingħajr l-ebda parti minnu ma tiġi mneħħija intatta. Ir-rotot ewlenin ta' metaboliżmu huma *N-demethylation* u *hydroxylation*, segwiti permezz ta' konjugazzjoni bis-sulphate u glucuronic acid. Il-kontribut tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (para-hydroxy-sulphate) fuq l-attività anti-iperqliċemika ġenerali ta' rosiglitazone għadu ma ġiex iċċarat għal kollox fil-bniedem u wieħed ma jistax jeskludi li l-prodott tal-metaboliżmu jista' jikkontribwixxi għal din l-attività. Madankollu, dan ma jqanqal l-ebda tħassib dwar is-sigurtà fil-konfront ta' popolazzjonijiet milquta jew speċjali għax ħsara fil-fwied hija kontra-indikata u studji kliniċi f'fażi III inkludew numru konsiderevoli ta' pazjenti anzjani u pazjenti bi ħsara fil-fwied ta' natura żgħira jew moderata.

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa fil-bieċa l-kbir metabolizzat minn CYP2C8, b'kontribut żgħir minn CYP2C9.

Peress li m'hemmx inibizzjoni *in vitro* sinifikanti ta' CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 3A jew 4A ma' rosiglitazone, hemm probabbiltà żgħira ta' interazzjonijiet bażati fuq il-metaboliżmu ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi P450. Rosiglitazone wera inibizzjoni moderata ta' CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) u inibizzjoni baxxa ta' CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5). Meta ntuża warfarin fi studju ta' interazzjoni *in vitro*, ġie ndikat li rosiglitazone ma jgħamilx interazzjoni ma' sustrati *in vivo* ta' CYP2C9.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni totali tal-plażma minn rosiglitazone hija madwar 3 l/h u l-half-life għall-eliminazzjoni terminali ta' rosiglitazone hi madwar 3-4 h. M'hemmx l-ebda evidenza ta' akkumolu mhux mistenni ta' rosiglitazone wara l-ghoti ta' doża darba jew darbtejn kuljum. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija l-awrina bi kważi żewġ terzi tad-doża li tiġi eliminata permezz ta' din ir-rotta. Sadattant, eliminazzjoni ma' l-ippurgar tkopri madwar 25% tad-doża. L-ebda sustanza attiva intatta m'hi mneħħija fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-half-life terminali għar-radjuattività kienet madwar 130 h u dan jindika li l-eliminazzjoni tal-metaboli issir bil-mod ħafna. L-akkumolu ta' metaboli fil-plażma jkun mistenni meta d-doża tiġi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metaboliżmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa anticipat akkumolu ta' tmien darbiet iktar.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenza partikolari fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone bejn l-irġiel u n-nisa.

Anzjani: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma nstabilitx li taffetwa l-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone b'xi mod sinifikanti.

Tfal u adoloxxenti: Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni li kienet tinkludi 96 pazjent pedjatriku li l-età tagħhom kienet bejn l-10 u t-18-il sena u li kienu jiżnu bejn il-35 u l-178 kg implikat medja tixtieba ta' CL/F bejn it-tfal u l-adulti. CL/F dehret li donnha kienet indipendenti mill-età iżda żdiedet mal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika.

Indeboliment tal-fwied: f'pazjenti morda b'ċirrozi b'indeboliment moderat (Child-Pugh B) tal-fwied, *unbound* C_{max} u AUC kienu darbtejn u 3 darbiet oghla minn f'suġġetti normali. Il-varjabilità bejn is-suġġetti kienet kbira b'differenza ta' 7 darbiet f'*unbound* AUC bejn pazjenti.

Insuffiċjenza tal-kliewi: M'hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliewi jew dijaliżi kronika.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5h. Biodisponibilità assoluta ta' pillola metformin tal-500 mg hi ta' madwar 50-60% f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-parti mhux assorbita irkuprata mill-ippurgar kienet ta' 20-30%.

Wara li jittiehed mill-ħalq, l-assorbiment ta' metformin ikun għadu mhux komplet. Huwa presunt li l-proċess farmakokinetiku ta' assorbiment ta' metformin mhux lineari. Fid-dożi u skemi ta' dużaġġ ta' metformin komuni, konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' l-istat fiss jintlaħqu bejn 24-48 siegħa wara u ġeneralment huma inqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi kontrollati, livelli massimi fil-plażma ta' metformin (C_{max}) ma qabżux l-4 µg/ml, anke b'dożi massimi.

L-ikel inaqqas il-livell u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara li tingħata doża ta' 850 mg, giet osservata konċentrazzjoni massima fil-plażma 40% iktar baxxa, tnaqqis ta' 25% f'AUC u titwil ta' 35 minuta biex il-konċentrazzjoni tal-plażma laħqet il-massimu. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma (*plasma Protein binding*) huwa negligibbli. Metformin jinqasam f'eritroċiti. Il-massimu tad-demmm huwa iktar baxx minn dak tal-plażma u jidher f'madwar l-istess hin. Probabbilment, iċ-ċelloli homor tad-demmm jirrappreżentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il- V_d medju varja bejn 63-276 l.

Metaboliżmu

Metformin jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-awrina. L-ebda metaboli ma ġew identifikati fil-bniedem.

Eliminazzjoni

Il-clearance mill-kliewi ta' metformin hija >400 ml/min u jindika li metformin hu eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tisfija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali jidher li hija ta' madwar 6.5 h. Meta jkun hemm indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, il-clearance tal-kliewi tonqos in proporzjon ma' dik tal-kreatinina u għalhekk il-half-life ta' eliminazzjoni hija mtawla; dan iwassal għal żjieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Ma saru ebda studji fuq annimali bil-prodotti kombinati ta' AVANDAMET. It-tagħrif segwenti ġie skopert fi studji li saru b'rosiglitazone u metformin individwalment.

Rosiglitazone

Effetti mhux mixtieqa osservati fi studji fuq annimali b'relevanza possibbli għal użu kliniku huma kif ġej: Żjieda fil-volum ta' plazma akkumpanjat minn tnaqqis fil-parametri taċ-ċelloli homor u żjieda fil-piż tal-qalb. Żidiet fil-piż tal-fwied, plazma ALT (klieb biss) u tessut xahmi kienu wkoll osservati. Effetti simili ġew osservati wkoll b'thiazolidinediones.

Fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, l-oġġetti ta' rosiglitazone lill-firien bejn in-nofs u l-aħħar tal-ġestazzjoni kienet assoċjata mal-mewt tal-fetu u żvilupp ritardjat tal-fetu. Barra minn hekk, rosiglitazone jostakola is-sintesi ta' l-oestradiol ta' l-ovarju u l-progesterone u baxxa l-livelli fil-plażma ta' dawn l-ormoni biex b'hekk wassal għal effetti fuq iċ-ċikli oestrus/menstruwal u fertilità (ara sezzjoni 4.4).

F'mudell ta' animal ittestjat għal polipożi familjali adenomatuża (FAP), il-kura b'rosiglitazone b'doża 200 iktar mid-doża farmakoloġikament attiva żiedet il-multipliċità ta' tumur fil-kolon. Ir-

relevanza ta' dan il-fatt mhix maghrufa. Madankollu, *in vitro*, rosiglitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutaġeniku fiċ-ċelloli kanċeroġeni tal-kolon uman. Barra minn hekk, rosiglitazone ma kienx ġenotossiku f'serje ta' studji dwar ġenotossicità kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro* u ma hemm l-ebda evidenza ta' tumuri fil-kolon li tohroġ minn studji fuq rosiglitazone li saru tul il-ħajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ma jiżvela l-ebda periklu speċjali għall-bniedem ibbażat fuq studji konvenzjonali dwar farmakoloġija ta' sigurtà, tossicità f'dożi ripetuti, ġenotossicità, potenzjal kanċeroġenu u tossicità ta' riproduzzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate

Hypromellose (E464)

Microcrystalline cellulose (E460)

Lactose monohydrate

Povidone (E1201)

Magnesium stearate.

Rita tal-kisja:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Iron oxide red (E172).

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji *blister* opaki (PVC/PVdC/aluminju). Pakki ta' 28, 56, 112, 336 (3x112) u 360 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 t'Ottubru 2003
Data ta' l-aħħar tiġdid: 20 t'Ottubru 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-websajt ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg rosiglitazone (bħala rosiglitazone maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrespondu għal bazi ta' 780 mg metformin liberu).

Sustanzi mhux attivi: _____

Kull pillola fiha lattosju (bejn wiehed u ieħor 11 mg)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli sofor miksija b'rita, bil-marka "gsk" fuq naħa waħda u "2/1000" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AVANDAMET huwa ndikat għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tip 2, l-aktar daww b'piz żejjed :

- li ma jkunux jistgħu jikkontrollaw tajjeb il-livell tal-glukożju fid-demm bl-ogħla doża li jifilhu ta' metformin waħdu
- f'terapija orali trippla ta' dijabete b'sulphonylurea f'daww il-pazjenti li ma jistgħux jiksbu kontroll glicemiku biżżejjed minkejja terapija orali doppja b' metformin u sulphonylurea fl-akbar doża li jittolleraw (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Għal regoli ta' trattament b'dożi differenti, AVANDAMENT jinstab f'dożi adattati.

Id-doża ta' AVANDAMET li tinbeda generalment tkun 4 mg kuljum rosiglitazone u 2000 mg kuljum metformin hydrochloride.

Wara tmien ġimgħat, id-doża ta' rosiglitazone tista' tizdied għal 8 mg kuljum jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku akbar. L-ogħla doża ta' AVANDAMET rakkomandata hija 8 mg rosiglitazone u 2000mg metformin hydrochloride.

Id-doża totali ta' kuljum ta' AVANDAMET għandha tingħata f'żewġ dożi maqsumin.

Qabel ma' l-pazjent jinqaleb fuq AVANDAMET, wiehed jista' jnaqqas id-doża b' rosiglitazone (billi jzidu ma' l-aħjar doża ta' metformin).

Meta jkun jixraq klinikament, wiehed jista' jaqleb minn metformin waħdu għal AVANDAMET mill-ewwel.

AVANDAMET, meħud waħdu jew eżatt wara l-ikel jista' jnaqqas is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin .

Terapija orali trippla (rosiglitazone, metformin u sulphonylurea) (ara sezzjoni 4.4)

- Pazjenti li qed jiehdu metformin u sulphonylurea: fejn xieraq AVANDAMET jista' jinbeda d'doża ta 4mg kuljum rosiglitazone bid-doża ta' metformin minflok dik li tkun qed tittiehed diġà. Żjieda fil-komponent ta' rosiglitazone għal 8 mg kuljum trid tiġi magħmula b'attenzjoni wara evalwazzjoni klinika xierqa li tistabbilixxi r-riskju li pazjent jista' jiżviluppa effetti mhux mixtieqa relatati ma' retenzjoni ta' fluwidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
- Pazjenti stabbiliti fuq terapija orali trippla: meta xieraq, AVANDAMET tista' tintuża minflok id-doži ta' metformin u rosiglitazone li qed jittiehdu diġà.

Meta xieraq, AVANDAMET jista' jintuża biex jisostitwixxi użu konkomitanti ta' rosiglitazone u metformin f'terapija orali doppja jew trippla diġà stabbilita biex tissimplifika t-trattament.

L-Anzjani

Billi metformin jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliwi, u l-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani spiss tkun imnaqqsa, pazjenti anzjani li jiehdu AVANDAMET għandu jkollhom il-funzjoni tal-kliwi segwita regolarment (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti b'funzjoni tal-kliwi baxxa

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew fejn il-kliwi ma jaħdmux sew eż. livelli seroloġiċi ta' kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel u $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew clearance tal-kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Tfal u adoloxxenti

AVANDAMET mhux rakkomandat għal użu fi tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena għax m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu f'din l-età (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b':

- sensittività eċċessiva għal rosiglitazone, għal metformin hydrochloride jew għal xi sustanzi mhux attivi
- insuffiċjenza tal-qalb jew passat ta' din il-kundizzjoni (stadji tan-New York Heart Association (NYHA) I sa IV)
- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI (ara sezzjoni 4.4)
- mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' ossiġnu fil-livell ċellolari bħal:
 - falliment tas-sistema tal-qalb jew respiratorja
 - infart tal-qalb reċenti
 - xokk
- indeboliment tal-fwied
- intossikazzjoni akuta bl-alkohol, vizzju ta' xorb alkoholiku eċċessiv (ara sezzjoni 4.4)
- stat dijabetiku ta' ketoaċidoži jew stat dijabetiku pre-koma
- insuffiċjenza tal-kliwi jew il-kliwi ma jaħdmux sew eż. livelli seroloġiċi tal-kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew tneħħija ta' kreatinina ta' $<70 \text{ ml/min}$ (ara sezzjoni 4.4)
- kundizzjonijiet akuti li jistgħu jibdlu l-funzjoni tal-kliwi bħal:
 - nuqqas ta' ilma fil-ġisem
 - infezzjoni qawwija
 - xokk
 - amministrazzjoni intravaskulari ta' kimiċi għall-kuntrast li fihom Iodine (ara sezzjoni 4.4)
 - nisa li qed iredgħu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Aċidozi Lattika

Il-livell għoli ta' l-aċidu lattiku hija kumplikazzjoni metabolika, rari hafna iżda serja, li tista' tigris meta jakkumula metformin. Każijiet rapportati ta' livell għoli ta' aċidu lattiku f'pazjenti fuq metformin graw l-iżjed f-pazjenti dijabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliewi. L-inċidenza ta' aċidozi lattika tista' u għandha tkun imnaqqsa billi wiehed jikkunsidra wkoll fatturi oħra li jżidu r-riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata sew, livell għoli ta' ketones, sawm fit-tul, xorb alkoholiku eċċessiv, insuffiċjenza tal-fwied u kull kundizzjoni assoċjata man-nuqqas ta' ossiġnu.

Dijanjożi:

L-aċidozi lattika hija ikkaratterizzata b'dispenja aċidotika, uġiġ addominali u ipotermja li jwasslu għal koma. Karatteristiċi dijanjożiċi tal-laboratorju huma pH tad-demm baxx, livelli tal-lactate fil-plażma 'l fuq minn 5 mmol/l u żjieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk wiehed jissuspetta li hemm stat ta' aċidozi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent jiddaħħal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9).

Il-funzjoni tal-kliewi

Billi huma l-kliewi li jneħħu l-metformin mill-ġisem, il-konċentrazzjoni seroloġika tal-kreatinina għandha tiġi iddeterminata regolament:

- mill-anqas darba fis-sena f'pazjenti fejn il-kliewi jahdmu sew
- mill-anqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti meta l-livell seroloġiku tal-kreatinina jkun fin-naħa ta' fuq tan-normali u fl-anzjani.

Fl-anzjani, ta' spiss ikun hemm tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi bla sintomi. Attenzjoni speċjali għandha tingħata f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi mnaqqsa, bħal meta tkun ser tinbeda xi kura kontra l-pressjoni għolja jew dijuretika jew meta tkun ser tinbeda xi kura bin-NSAID.

Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb

Thiazolidinediones jistgħu iwasslu għal retenzjoni ta' fluwidu u din tista' tharrax jew tipprovoka sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva. Rosiglitazone jista' jikkawża retenzjoni ta' fluwidu li tiddependi mid-doża. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-pazjenti kollha, speċjalment daww li qed jieħdu t-trattament flimkien ma' l-insulina u sulphonylurea, daww li għandhom riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb u daww b'riżerva tal-qalb mnaqqsa, għandhom jiġu monitorjati għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu ma' retenzjoni ta' fluwidu, inklużi żjieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb. AVANDAMET għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardijaku.

L-użu ta' AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea jew insulina jista' jkun assoċjat ma' riskji akbar ta' retenzjoni tal-fluwidu jew insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.8). Qabel tittiehed id-deċiżjoni li jinbeda AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi. Aktar monitoraġġ tal-pazjent huwa rrakkomandat b'mod speċjali jekk AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina iżda anke ma' sulphonylurea.

L-insuffiċjenza tal-qalb kienet ukoll iżjed frekwenti f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza tal-qalb; edema u insuffiċjenza tal-qalb kienu wkoll irrapurtati aktar spiss f'pazjenti anzjani u f'pazjenti b'falliment tal-kliewi hafif jew moderat. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena minhabba esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs, l-insulina u r-rosglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-teħid flimkien ta' dawn, jista' jżid ir-riskju ta' edema.

Kombinazzjoni ma' insulina

Kienet osservata inċidenza akbar ta' insuffiċjenza tal-qalb fi studji kliniċi meta rosglitazone jintuża flimkien ma' insulina. Kemm l-insulina kif ukoll rosglitazone huma assoċjati ma' ritenzjoni ta' fluwidu, l-għoti flimkien jista' jżid ir-riskju ta' edema u jista' jżid ir-riskju ta' mard iskemiku tal-qalb.

L-insulina għandha tizdied biss f'kura stabbilita b'rosiglitazone f'każijiet speċjali u taht osservazzjoni mill-viċin.

Iskemja Mijokardijaka

Analizi retrospettiva ta' dejta minn 42 studju kliniku fuq perijodu qasir miġbura f'daqqa tindika li kura b'rosiglitazone tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti mijokardijaċi iskemiċi. Madankollu, globalment id-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' iskemja kardijaka mhux konklussiva (ara sezzjoni 4.8). Hemm informazzjoni limitata minn studji kliniċi f'pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb u/jew mard ta' l-arterji ta' l-idejn u s-saqajn. Għalhekk, bħala prekawzzjoni, l-użu ta' rosiglitazone m'huwix rakkomandat f'dawn il-pazjenti, l-aktar daww b'sintomi ta' iskemja mijokardijaka.

Sindromu Koronarju Akut (ACS)

Pazjenti li esperjenzaw ACS ma' għewx studjati fi studji kliniċi kkontrollati b'rosiglitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' falliment tal-qalb f'dawn il-pazjenti, rosiglitazone m'għandux jinbeda f'pazjenti li kellhom event koronarju akut u għandu jitwaqqaf fil-fażi akuta (ara sezzjoni 4.3).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Fl-esperjenza b'rosiglitazone wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' ħsara fil-funzjoni taċ-ċelloli tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Tezisti esperjenza limitata ta' rosiglitazone f'pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal). Għalhekk, enzimi tal-fwied għandhom jiġu eżaminati qabel ma tinbeda l-kura b'AVANDAMET fil-pazjenti kollha u perjodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. M'għandiex tinbeda kura b'AVANDAMET f'pazjenti b'livell għoli ta' dawn l-enzimi (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT jogħlew sa > 3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal waqt il-kura b'AVANDAMET, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jerġghu jkunu eżaminati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli tal-ALT jibqgħu >3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal, il-kura għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuggerixxu problemi fil-fwied, bħal dardir mingħajr raġuni, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, għejja, nuqqas ta' aptit, u/jew urina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom ikunu eżaminati. Wiehed għandu joqgħod fuq il-ġudizzju kliniku sabiex jiddeċidi jekk il-kura b'AVANDAMET għandiex titkompla sakemm jaslu r-riżultati tal-laboratorju. Jekk toħroġ is-suffeġra, il-kura għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-ghajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' bidu ta' edema makulari tad-dijabete b'naqqis fl-akutezza fil-vista jew li din tmur għall-agħar wara li jittieħdu t-thiazolidinediones, inkluż ir-rosiglitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrapportaw edema periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosiglitazone u l-edema makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edema makulari jekk pazjent jirrapporta disturbi fl-akutezza tal-vista u għandu jikkunsidra jibgħat lil-pazjent għall-parir xieraq ta' speċjalista ta' l-ghajnejn.

Żjieda fil-piż

Fi studji kliniċi b'rosiglitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatat mad-doża, li kienet akbar meta intuża flimkien ma' insulina. Għalhekk wiehed għandu jżomm għajnejh fuq il-piż, billi dan jista' jkun minhabba ritenzjoni ta' fluwidu, li jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Anemija

Waqt il-kura b'rosiglitazone jista' jkun hemm naqqis fil-livell ta' l-emoglobina relatat mad-doża. F'dawk il-pazjenti li jkollhom livell baxx ta' emoglobina qabel jibdew il-kura, hemm riskju akbar ta' anemija waqt li jkunu qed jieħdu AVANDAMET.

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea jew insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun meħtieġ aktar monitoraġġ tal-pazjent u naqqis fid-doża tat-trattament konkomitanti.

Kirurgija

Billi AVANDAMET fih metformin hydrochloride, il-kura għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel operazzjoni bil-loppju ġenerali, u ġeneralment m'għandux jerga' jinbada qabel iġhaddu 48 siegħa.

Amministrazzjoni ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom Iodine

L-amministazzjoni intravaskolari ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għall-falliment tal-kliwi. Għalhekk, minhabba s-sustanza attiva metformin, AVANDAMET għandu jitwaqqaf qabel jew waqt li jsir l-eżami u ma jergax jinbada qabel iġhaddu 48 siegħa, u jerga' jingħata biss jekk it-testijiet tal-kliwi juru li qed jahdmu sew (ara sezzjoni 4.5)

Mard ta' l-ghadam

Studji fit-tul juru inċidenza akbar ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jieħdu rosiglitazone (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-ksur seħhet fid-dirghajn u fil-parti distali tar-riglejn. Fin-nisa din iż-żjeda fl-inċidenza giet innotata wara l-ewwel sena tat-trattament u ppersistiet waqt kura fit-tul. Ir-riskju ta' ksur għandu jiġi kkunsidrat fil-kura ta' pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu jieħdu rosiglitazone.

Prekawzjonijiet ohra

Nisa li għadhom mhux fil-menopawsa hađu rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji pri-kliniċi wrew xi żbilanċ ormonali (ara sezzjoni 5.3), l-ebda effett negattiv sinifikanti fuq il-mestruwazzjoni ma gie osservat. Minhabba li jtejjeb is-sensittività għall-insulina, dawk in-nisa li ma jowlawx minhabba reżistenza għall-insulina jistghu jerġghu jibdew jowlaw. Il-pazjenti għandhom ikunu informati dwar ir-riskju ta' tqala (ara sezzjoni 4.6).

AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tar-rosiglitazone (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tal-metformin (ara sezzjoni 4.5). Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' AVANDAMET skond il-pożoloġija rakkomandata jew tibdil fit-trattament dijabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti kollha għandhom ikompli d-dieta bit-tqassim regolari tal-karboidrati matul il-jum. Pazjenti b'piz żejjed għandhom ikompli bid-dieta nieqsa mill-enerġija.

It-testijiet tal-laboratorju għall-kontroll tad-dijabete li jsiru normalment għandhom jiġu magħmula regolarment.

AVANDAMET fih il-lactose u għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza għall-galattożju, defiċjenza Lapp lactase jew meta l-ġisem ma jassorbix sew il-glukożju/galattożju.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għadhom ma sarux studji formali dwar prodotti li ma jaqblux ma' AVANDAMET, izda l-użu simultanju ta' sustanzi attivi f'pazjenti fi studji kliniċi u f'uzu kliniku mifrux ma rriżulta f'ebda interazzjoni mhux mistennija. L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali (rosiglitazone u metformin).

Hemm riskju ikbar ta' aċidu lattiku f'każ ta' intossikazzjoni alkoholika akuta (partikolarment f'każ ta' sawm, dieta mhux sustanzjuża jew insuffiċjenza fil-fwied) minhabba s-sustanza attiva metformin f'AVANDAMET (ara sezz. 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum ta' l-alkoħol u prodotti mediċinali li fihom l-alkoħol.

Prodotti medicinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) jistagħu ma jaqblux ma metformin billi jikkompetu għall-istess sistema ta' trasport tubulari renali. Studju li sar f' seba' voluntiera normali u f' saħħithom wera li cimetidine amministrat f' doża ta' 400mg darbtejn kuljum, żied l-esponiment sistemiku ta' metformin (AUC) b' 50% u C_{max} b' 81%. Għalhekk għandu jkun hemm monitoraġġ b' attenzjoni tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża skond il-pozoloġija rakkomandata u bdil fit-trattament tad-dijabete għandu jiġi kkunsidrat meta prodotti medicinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali jingħaw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa l-iktar metabolizzat permezz ta' CYP2C8, b' CYP2C9 iservi biss bħala mogħdija żgħira.

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irriżulta f' żjieda doppja ta' konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjieda ta' riskju ta' reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu mad-doża, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' rosiglitazone. Monitoraġġ b' attenzjoni ta' kontroll glicemiku għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' rifampicin (*inducer* ta' CYP2C8) irriżulta f' tnaqqis ta' 66% fil-konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Ma jistax jiġi eskluż li *inducers* oħra (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) jistgħu wkoll ikollhom effett fuq l-esponiment għal rosiglitazone. Jista' jkun li d-doża ta' rosiglitazone għandha tiżdied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b' attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Meta rozoglitazone gie mogħti flimkien ma' l-aġenti anti-iperglicemiċi orali glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti.

Meta rosiglitazone ingħata flimkien ma' digoxin, is-sustrat CYP2C9 warfarin, is-sustrati CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol jew noretindrone ma' ġewx osservati l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti.

Meta kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine jiġu amministrati fis-sistema vaskulari, dan jista' jwassal għal kollass fil-kliwi, li jirriżulta f' akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' aċidu lattiku. L-amministrazzjoni ta' metformin għandha titwaqqaf qabel jew meta jsir it-test u m'għandiex terġa' tibda sa' 48 siegħa wara u tingħata biss wara li jerga' jiġi evalwat u żgurat li l-kliwi qed jiffunzjonaw normalment.

Taħlit li jirrikjedi prekawzjonijiet meta jintuża.

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali) beta-2-agonists, u djuretiki fihom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jkun mgħarraf u jsir monitoraġġ iktar spiss tal-glukożju fid-demm, speċjalment fil-bidu tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

Inibituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli tal-glukożju fid-demm. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif pri-kliniku jew kliniku disponibbli dwar l-effetti ta' AVANDAMET fuq tqala u treddigh.

Gie rappurtat li rosiglitazon jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. M'hemmx tagħrif adegwat mill-użu ta' rosiglitazone f' nisa tqal. Studji fuq animali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem mhux magħruf.

Għalhekk, AVANDAMET m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk issehh tqala, il-kura b'AVANDAMET m'għandiex titkompla sakemm il-benefiċċju mistenni għall-omm ma jkunx ikbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Kemm rosigitazone kif ukoll metformin instabu fil-halib ta' l-annimali taht esperiment. Mhux magħruf jekk it-treddigh iwassalx biex it-tarbija tkun esposta għall-prodott mediċinali. Għalhekk AVANDAMET m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu. (ara sezzjoni 4.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDAMET m'għandu l-ebda jew ftit li xejn effet fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull komponent ta' AVANDAMET huma pprezentati hawn taht. Reazzjoni mhux mixtieqa għad-doża fissa kombinata hija pprezentata biss jekk din ma' tfaċċatx f'wiehed mill-komponenti ta' AVANDAMET jew jekk grāt b'frekwenza oghla minn dik indikata f'komponent minnhom.

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosigitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi oħra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa assenjati fuq bażi ta' esperjenza minn provi kliniċi mhux neċessarjament jirriflettu l-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa li jseħhu fil-prattika klinika. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari hafna ($< 1/10,000$ inkluż rapporti izolati).

AVANDAMET

Tagħrif minn studji *double-blind* jikkonferma li l-profil ta' sigurtà ta' rosigitazone u metformin flimkien jixbah il-profil kkombinat tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa għaž-żewġ prodotti mediċinali. Tagħrif b'AVANDAMET huwa wkoll konsistenti ma' dan il-profil kkombinat ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa.

Tagħrif minn provi kliniċi (żjieda ta' l-insulina ma' trattamet stabbilit b'AVANDAMET)

Fi studju wiehed (n=322) fejn żdieded l-insulina lill-pazjenti stabbiliti b'AVANDAMET, lebda reazzjonijiet mhux mixtieqa ma ġew innutati aktar minn dawk li diġà ġew definiti għal AVANDAMET jew trattament ikkombinat b'rosigitazone. Madanakollu, ir-riskji mhux mixtieqa ta' retenzjoni tal-fluwidu kif ukoll l-ipoglicemija jżdiedu meta AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina.

Rosigitazone

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosigitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi oħra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent.

It-tabella 1 telenka reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati minn analizi ta' provi kliniċi li nvollew aktar minn 5,000 pazjent li kienu fuq trattament b'rosigitazone. F'kull klassi tas-sistemi u l-organi, effetti mhux mixtieqa għal monoterapija b'rosigitazone huma pprezentati fit-tabella f'ordni ta' tnaqqis fil-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa jidhru f'ordni ta' tnaqqis fis-serjeta' tal-każ.

Tabella 1. Frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-tagħrif minn provi kliniċi b'rosiglitazone.

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi skond it-terapija		
	Monoterapija b'rosiglitazone	Rosiglitazone ma' metformin	Rosiglitazone ma' metformin u sulphonylurea
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika			
anemija	Komuni	Komuni	Komuni
granulocitopenja			Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigliceridemija	Komuni		
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		
ipoglicemja		Komuni	Komuni Hafna
Mard tas-sistema nervuża			
sturdament*		Komuni	
uġigh ta' ras*			Komuni
Mard tal-qalb			
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni
iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali			
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue			
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	
Ugħigh fil-muskoli*			Komuni
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
edema	Komuni	Komuni	Komuni Hafna

*Il-kategorija ta' frekwenza għall-isfond ta' l-inċidenza ta' dawn l-effetti, kif mehud mit-tagħrif mill-grupp placebo fi provi kliniċi, hija 'komuni'.

¹ Iperkolesterolemija giet irrappurtata sa f'5.3% ta' pazjenti fuq terapija ta' rosiglitazone (monoterapija u terapija orali doppja jew trippla). Il-livell shih elevat tal-kolesterol kien assoċjat ma' żjieda kemm fl-LDLc kif ukoll fil-HDLc, iżda l-proporzjon tal-kolesterol shih: HDLc ma nbidilx jew tjejb fis-studji fit-tul. Generalment, dawn iż-żjiediet kienu l-biċċa l-kbira hfief sa moderati u normalment ma kienux jehtiegu li t-trattament jitwaqqaf.

² Inċidenza ikbar ta' insuffiċjenza tal-qalb giet osservata meta rosiglitazone gie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (b'terapija doppja jew trippla), u deher li kienet oghla b'8 mg rosiglitazone meta mqabbla ma 4 mg rosiglitazone (doża shiha ta' kuljum). L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'terapija orali trippla kienet ta' 1.4% fl-istudju double blind prinċipali, meta mqabbla ma' 0.4% għal terapija doppja b'metformin u sulphonylurea. L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'kombinazzjoni ma' l-insulina (rosiglitazone miżjud ma' terapija b'insulina stabbilita) kienet ta' 2.4%, meta mqabbla ma' insulina wahedha, 1.1%.

Fi prova ta' sena kkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'waqfien tal-qalb kongestiva NYHA klassi I-II, kien hemm deterjorament jew deterjorament possibbli ta' insufficjenza tal-qalb f'6.4% tal-pazjenti trattati b'rosiglitazone, meta mqabbla ma' 3.5% bi placebo.

³F'analizi retrospettiva ta' taghrif minn 42 studji klinici fuq tul ta' zmien qasir, migbura flimkien, l-incidenza generali ta' kazi assoċjati tipikament ma' iskemija kardijaka kienet oghla fil-każ ta' terapija li jkun fiha rosiglitazone, 2.00% kontra komparaturi attivi kombinati u placebo, 1.53% [hazard ratio (HR) 1.30 (95% confidence interval (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone gie mizjud f'pazjenti stabbiliti fuq insulina u f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu nitrates minhabba mard iskemju tal-qalb maghruf. F'aggornament ta' din l-analizi retrospettiva li kienet tinkludi 10 studji ohra li lahqu l-kriterju għall-inkluzjoni, izda ma kienux disponibbli waqt l-analizi originali, l-incidenza globali ta' avvenimenti tipikament assoċjati ma' iskemija kardijaka ma kienetx statistikament differenti għal korsijiet li fihom rosiglitazone, 2.21% kontra komparaturi attivi u placebo kombinati, 2.08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Fi studju prospettiv dwar rizultati kardjovaskulari (medja tal-vista ta' wara 5.5 snin) l-avvenimenti tal-endpoint primarja ta' mewt kardjovaskulari jew dhul l-isptar kienu simili bejn rosiglitazone u komparaturi attivi [HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Żewġ studji klinici ohra kbar fuq tul ta' zmien twil, prospettivi, randomised u kontrollati (9,620 pazjent, tul tal-istudju >3 snin f'kull studju), li qabblu rosiglitazone ma' xi agenti orali anti-dijabetici jew placebo, ma kkonfermawx jew eskcludew ir-riskju potenzjali ta' iskemija kardijaka. Ma' tulhom kollha, l-informazzjoni disponibbli fuq ir-riskju ta' iskemija kardijaka m'hijiex konklussiva.

⁴Studji fuq tul ta' zmien twil juru żjieda fl-incidenza ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jiehdu rosiglitazone. Fi studju b'monoterapija, l-incidenza fin-nisa għal rosiglitazone kienet 9.3% (2.7 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) vs 5.1% (1.5 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal metformin jew 3.5% (1.3 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal glibenclamide. Fi studju iehor fuq tul ta' zmien twil, kien hemm żjieda fl-incidenza ta' ksur fl-ghadam għall-individwi fil-grupp ta' rosiglitazone kombinat meta mqabbel mal-kontroll attiv [8.3% kontra 5.3%, Proporzjon ta' riskju 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ir-riskju ta' ksur deher li kien oghla fin-nisa relattiv għall-kontroll [11.5% kontra 6.3%, Proporzjon ta' riskju 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], milli fl-irġiel relattiv għall-kontroll [5.3% kontra 4.3%, Proporzjon ta' riskju 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Aktar dejta hija mehtieġa biex jiġi determinat jekk hemmx żjieda fir-riskju ta' ksur fl-irġiel wara perijodu itwal ta' visti ta' wara. Il-bieċa l-kbira ta' ksur ġew irrappurtati fid-dirghajn u fil-parti distali tar-riglejn (ara sezzjoni 4.4).

Fi provi klinici *double blind* b'rosiglitazone, l-incidenza ta' żidiet fl-ALT aktar minn tlett darbiet ta' l-oghla limitu tan-normal kienet daqs tal-placebo (0.2%) u anqas minn dik tal-komparaturi attivi (0.5% meformin/sulphonylureas). L-incidenza tal-effetti kollha mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mas-sistemi tal-fwied u tal-marrara kienet ta' <1.5% fi kwalunkwe grupp ta' trattament u jixbah lil dak bi placebo.

Taghrif ta' wara t-tqeghid fis-sug

Min barra r-reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif minn provi klinici, reazzjonijiet mhux mixtieqa pprezentati f'Tabella 2, ġew identifikati waqt l-użu ta' wara l-awtorizzazzjoni tar-rosiglitazone

Tabella 2. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif ta' wara t-tqeghid fis-suq tar-rosiglitazone

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
żjieda mgħaġġla u eċċessiva fil-piż	Rari hafna
Mard tas-sistema immuni (ara mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda)	
reazzjoni anafilattika	Rari hafna
Mard ta' l-ghajnejn	
edema makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edema pulmonari	Rari
Mard tal-fwied u tal-marrara	
indeboliment tal-funzjoni tal-fwied, indikat primarjament minn għoli fl-enzimi tal-fwied ⁵	Rari
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda (ara Mard tas-sistema immuni)	
aṅġiodema	Rari hafna
reazzjonijiet fil-ġilda (eż. urtikarja, ħakk, raxx)	Rari hafna

⁵ Każi rari ta' żjieda fl-enzimi tal-fwied u ħsara fil-funzjoni taċ-ċelloli tal-fwied kienu rappurtati. F'każi rari hafna kienu rappurtati ukoll mwiet.

Metformin

Taghrif minn Provi Kliniċi u Taghrif ta' Wara t-Tqeghid fis-Suq

It-Tabella 3 tippreżenta ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa skond il-kategoriji tal-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza. Kategoriji tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott disponibbli fl-UE.

Tabella 3. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ta' metformin identifikati minn provi kliniċi u tagħrif wara t-tqeghid fis-suq

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard gastro-intestinali	
sintomi gastro-intestinali ⁶	Komuni hafna
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
aċidożi lattika	Rari hafna
defiċjenza tal-vitamina B12 ⁷	Rari hafna
Mard tas-sistema nervuża	
togħma ta' metall	Komuni
Mard tal-fwied u tal-marrara	
mard tal-funzjoni tal-fwied	Rari hafna
epatite	Rari hafna
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
urtikarja	Rari hafna
ħmura	Rari hafna
ħakk	Rari hafna

⁶Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarrea, uġigh ta' żaqq u nuqqas ta' aptit isehhu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u jieqfu waħidhom fil-biċċa l-kbira tal-każi.

⁷Trattament fit-tul b'metformin ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li f'każi rari hafna jirrizulta f'effett kliniku sinifikanti ta' defiċjenza tal-vitamina B12 (e.ż. anemija megaloblastika)

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda tagħrif dwar doża eċċessiva ta' AVANDAMET.

Jeżisti tagħrif limitat dwar doża eċċessiva ta' rosiglitazone fil-bniediem. Fi studji kliniċi fuq volontiera, rosiglitazone ġie amministrat f'dożi orali individwali sa' 20mg u kien ittollerat tajjeb.

Doża qawwija ta' metformin (jew riskji koeżistenti ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika li hija emergenza medika u li trid tiġi ttrattata fi sptar.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. L-iktar metodu effettiv biex jitneħħa l-lactate u l-metformin huwa d-djalizi tad-dem. Madankollu rosiglitazone għandu bażi qawwija ta' proteini u ma' jitneħħiex permezz ta' dijalizi tad-dem.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija: Prodotti mediċinali orali kkombinati li jnaqqsu l-livell ta' zokkor fid-dem, kodiċi ATC: A10BD03

AVANDAMET jikkombina żewġ aġenti anti-iperglicemiċi permezz ta' mekkanizmu ta' azzjoni kumplimentari biex itejjeb il-kontroll tal-glukożju fid-dem f'pazjenti b'diabetu tip 2: rosiglitazone maleate, membru tal-klassi thiazolidinedione, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi

biguanide. Thiazolidinediones jahdmu primarjament billi jnaqqsu r-reżistenza għall-insulina u l-biguanides jahdmu primarjament billi jnaqqsu l-produzzjoni endoġena ta' glukożju fil-fwied.

Rosiglitazone

Rosiglitazone huwa agonist selettiv fir-receptor nuklejar PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*) u huwa membru tal-klassi ta' agenti anti-iperglicemiċi thiazolidinedione. Huwa jnaqqas il-glukożju fid-demm billi jnaqqas ir-reżistenza għall-insulina fit-tessut xahmi (*adipose*), fil-muskolu skeletali u fil-fwied.

L-attività anti-iperglicemika ta' rosiglitazone giet murija f'numru ta' mudelli ta' annimali b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, rosiglitazone ippreserva l-funzjoni taċ-cellula β kif muri miż-żjieda fil-massa ta' ċelloli (*islets*) fil-frixa u l-kontenut ta' l-insulina u evita l-iżvilupp ta' iperglicemija f' mudelli ta' annimali b'dijabete ta' tip 2. Rosiglitazone la stimola tnixxija ta' l-insulina mill-frixa u lanqas induċa ipoglicemija fil-firien u l-ġrieden. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (sustanza tat-tip para-hydroxy-sulphate) b'affinità għolja għas-sustanza umana PPAR γ solubbli, wera qawwa relattivament għolja f'analizi dwar it-tolleranza għall-glukożju fi ġrieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-oosservazzjoni għadha ma' gietx iċċarata għal kollox.

Fi provi kliniċi, l-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju oosservati b'rosiglitazone huma gradwali fil-bidu b'evidenza ta' riduzzjoni kwazi massima fil-livell ta' glukożju fil-plażma meta l-pazjent ikun sajjem (FPG), wara bejn wiehed u iehor tmien ġimghat ta' terapija. It-titjib fil-kontroll glicemiku huwa assoċjat mat-tnaqqis fil-livell ta' glukożju meta l-pazjent ikun sajjem kif ukoll fil-livell wara l-ikel.

Rosiglitazone gie assoċjat ma' żjieda fil-piż. Fi studji mekkanistiċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taht il-ġilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkanizmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-cellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkanizmi ta' azzjoni differenti iżda kumplimentari, terapija b'rosiglitazone u metformin irriżultat f'effetti additivi fuq il-kontroll glicemiku f'pazjenti diabetiċi ta' tip 2.

Fi studji b'tul massimu ta' tlett snin, rosiglitazone moghti darba jew darbtejn kuljum f'terapija orali doppja ma' metformin wassal għal titjib sostnut fil-kontroll glicemiku (FPG u HbA1c). Effett iktar inċiżiv ta' tnaqqis fil-glukożju gie oosservat f'pazjenti smien. Studju finali għadu ma' għex konkluz fuq rosiglitazone u għalhekk il-benefiċċji fuq medda twila assoċjati ma' titjib fil-kontroll glicemiku ta' rosiglitazone għadhom ma' ġewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 ġimgha sar fuq 197 tifel u tifla (eta' bejn 10 u 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. Titjib fl-HbA1c mill-linja bażi kiseb statistika sinifikanti biss fil-grupp tal-metformin. Rosiglitazone ma wariex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' ġew innutati l-ebda problemi ta' sigurtà fit-tfal meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ma hemmx tagħrif dwar effikaċija u sigurtà f'pazjenti pedjatriċi.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) kienet prova klinika kkontrollata, double-blind, f'hafna ċentri li damet sejra għal 4-6 snin (tul ta' żmien medju ta' 4 snin), fejn rosiglitazone b'doża ta' 4 sa 8 mg kuljum tqabbel ma' metformin (500 mg sa 2000 mg kuljum) u glibenclamide (2.5 sa 15 mg kuljum) f'4351 suġġett li qatt ma' hadu din it-tip ta' medicina u li kellhom dijanjosi reċenti (≤ 3 snin) ta' dijabete tat-tip 2. Trattament b'rosiglitazone naqqas b'mod sinifikanti ir-riskju li jintlahaq falliment tal-monoterapija (FPG >10.0 mmol/L) b'63% meta mqabbla ma' glibenclamide (HR 0.37, CI 0.30-0.45) u b'32% meta mqabbla ma' metformin (HR 0.68, CI 0.55-0.85) waqt l-andament ta' l-istudju (sa 72 xahar ta' trattament). Dan juri inċidenza kumulattiva ta' falliment ta' kura ta' 10.3% għal rosiglitazone, 14.8% għal metformin u 23.3% għal pazjenti ttrattati bi glibenclamide. Meta jitqies kollox, 43%, 47% u 42% tas-suġġetti fil-grupp ta' rosiglitazone, glibenclamide u metformin rispettivament, irtiraw minhabba raġunijiet barra falliment tal-monoterapija. L-impatt ta' dawn is-

sejbiet fuq l-andament tal-marda jew fuq l-effetti mikrovaskulari jew makrovaskulari għadhom ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li ġew osservati kienu konsistenti mal-profil ta' event i avversi għal kull trattament, li jinkludu zieda kontinwa fil-piż b'rosiglitazone. Dehret ukoll osservazzjoni oħra ta' inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fin-nisa fuq rosiglitazone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Il-prova RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) kien studju kbir (4,447 individwu), open-label, prospettiv u kkontrollat (medja ta' visti ta' wara 5.5 snin) fejn pazjenti b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata sew b'metformin jew b'sulphonylurea kienu randomised biex iżidu rosiglitazone jew metformin jew sulphonylurea. It-tul medjan tad-dijabete f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 7 snin. L-*endpoint* primarju iġġudikat kien dħul l-isptar minhabba avvenimenti kardjovaskulari (inkluż dħul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb) jew mewt kardjovaskulari. Id-doži medja fit-tmiem tal-kura randomised huma muriġja fit-tabella li ġejja:

Kura Randomised †	Doża medja (SD) fit-tmiem tal-kura randomised
Rosiglitazone (SU jew metformin)	6.7 (1.9) mg
Sulphonylurea (metformin fl-sfond)	
Glimepiride*	3.6 (1.8) mg
Metformin (sulphonylurea fl-sfond)	1995.5 (682.6) mg

*Doži effettivi relattivi simili (i.e madwar nofs id-doża massima) għal sulphonylureas oħra (glibenclamide u glicazide).

† Pazjenti li hađu l-kura magħżula kif randomised flimkien mal-kura korretta fl-isfond u b'dejta li tista' tiġi evalwata.

Ma kienet osservata l-ebda differenza fin-numru ta' avvenimenti ta' l-*endpoint* primarja għal rosiglitazone (321/2220) kontra l-konroll attiv (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), li lahqet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità defnita minn qabel ta' 1.20 (nuqqas ta' inferjorità $p = 0.02$). HR u CI għall-*endpoints* sekondarji kruċjali kienu: mewt minn kull kawża (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (*Major Adverse Cardiac Events* - mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku akut, puplesija) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), mewt kardjovaskulari (HR 0.84, CI 0.59-1.18), infart mijokardijaku akut (HR 1.14, CI 0.80-1.63) u puplesija (HR 0.72, CI 0.49-1.06). F'sotto studju wara 18-il xahar, terapija doppja b'rosiglitazone miżjud ma kienetx inferjuri għat-tahlita ta' sulphonylurea flimkien ma' metformin biex tnaqqas HbA1c. Fl-analiżi finali wara 5 snin, tnaqqis medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c ta' 0.14% għall-pazjenti fuq rosiglitazone miżjud ma' metformin kontra żjieda ta' 0.17% għall-pazjenti li qed jiehdu sulphonylurea miżjud ma' metformin deher waqt kura b'terapija doppja kombinata randomised ($p < 0.0001$ għad-differenza tal-kura). Deher tnaqqis medju aġġustat f'HbA1c ta' 0.24% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu rosiglitazone miżjud ma' sulphonylurea, kontra tnaqqis f'HbA1c ta' 0.10% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu metformin miżjud ma' sulphonylurea, ($p = 0.0083$ għad-differenza fil-kura). Kien hemm żjieda sinifikanti fl-insuffiċjenza tal-qalb (fatali u mhux fatali) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) u fil-ksur fl-għadam (Proporzjon ta' Riskju 1.57, CI 1.26-1.97) fil-kura li kien fiha rosiglitazone meta mqabbel mal-konroll attiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Total ta' 564 pazjent irtiraw mill-*rosiglitazone* u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-*rosiglitazone* u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-*rosiglitazone* ta' wara.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, li jbaxxu kemm il-livell bażi u l-livell ta' wara l-ikel tal-glukożju fil-plażma. Ma jistimulax tnixxija ta' l-insulina u għalhekk ma jikkawzax ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tlett mekkanizmi:

- permezz ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jzomm lura glukoneoġenesi u glajkoġenolizi
- fil-muskolu, billi jżid ftit is-sensitivita' għall-insulina u b'hekk itejjeb l-assorbiment u l-użu periferali tal-glukożju.
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

Metformin jistimola s-sintezi tal-glajkogen intraċellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase

Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport ta' tipi speċifiċi ta' *membrane glucose transporters* (GLUT-1 u GLUT-4)

Fil-bniedem, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-gliċemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu lipidu. Dan intwera f'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kontrollati fuq żmien medju jew twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u livelli ta' trigliċeridi.

L-istudju każwali prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċji fuq medda twila ta' kontroll fuq il-glukożju fid-demm f'każi ta' dijabete ta' tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz eċċessiv ikkurati b'metformin wara li falliet id-dieta waħidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każi/1,000 snin ta' kura (*patient-years*)) imqabbel ma' dieta waħidha (43.3 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0023$, u mqabbel ma' gruppi ta' monoterapija kkombinata bis-sulphonylurea u l-insulina (40.1 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' mwiet relatati mad-dijabete: metformin 7.5 każi/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 12.7 każi/1,000 snin ta' kura, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mwiet in generali: metformin 13.5 każi/1,000 snin ta' kura komparat ma' dieta waħidha 20.6 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.011$) u kkomparat ma' gruppi ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina kkombinati 18.9 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjali: metformin 11-il każ/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 18-il każ/1,000 snin ta' kura ($p=0.01$).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

AVANDAMET

Assorbiment

L-ebda differenza statistikament sinifikanti ma giet osservata bejn il-karatteristiċi ta' assorbiment ta' rosiglitazone u metformin mill-pillola AVANDAMET u daww m'għubura minn pilloli ta' rosiglitazone maleate u metformin hydrochloride, rispettivament.

L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-AUC ta' rosiglitazone jew metformin meta AVANDAMET gie amministrat lil voluntiera b'saħħithom. Wara l-ikel, C_{max} kien iktar baxx (22% rosiglitazone u 15% metformin) u t_{max} ittardjat (b'madwar 1.5 h rosiglitazone u 0.5 h metformin). Dan l-effett ta' l-ikel mhux ikkunsidrat klinikament sinifikanti.

L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-karatteristiċi farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbiment

Biodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali kemm ta' 4 mg kif ukoll ta' 8 mg hija ta' madwar 99%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rosiglitazone jilhqgħu l-ogħla livell madwar siegħa wara li tittiehed id-doża. Konċentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wiehied u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' doži terapewtiċi.

L-ogħti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-esponiment globali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u ttardjar fit- t_{max} (madwar 1.75 h) ġew osservati meta imqabbla ma' l-ogħti ta' doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti u għalhekk mhux neċessarju li rosiglitazone jiġi mogħti f'xi hin partikolari in relazzjoni ma' l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone mhux affetwat minn żiediet fil-pH gastriku.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' rosiglitazone hu madwar 141 f'volontiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini fil-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhux affetwat mill-koncentrazzjoni jew l-età. L-irbit mal-proteini tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (para-hydroxy-sulphate) huwa għoli ħafna (>99.99%).

Metaboliżmu

Il-metaboliżmu ta' rosiglitazone huwa estensiv mingħajr l-ebda parti minnu ma tiġi mneħħija intatta. Ir-rotot ewlenin ta' metaboliżmu huma *N-demethylation* u *hydroxylation*, segwiti permezz ta' konjugazzjoni bis-sulphate u glucuronic acid. Il-kontribut tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (para-hydroxy-sulphate) fuq l-attività anti-iperqlikemika ġenerali ta' rosiglitazone għadu ma ġiex iċċarat għal kollox fil-bniedem u wieħed ma jistax jeskludi li l-prodott tal-metaboliżmu jista' jikkontribwixxi għal din l-attività. Madankollu, dan ma jqanqal l-ebda tħassib dwar is-sigurtà fil-konfront ta' popolazzjonijiet milquta jew speċjali għax ħsara fil-fwied hija kontra-indikata u studji kliniċi f'fażi III inkludew numru konsiderevoli ta' pazjenti anzjani u pazjenti bi ħsara fil-fwied ta' natura żgħira jew moderata.

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa fil-bieċa l-kbir metabolizzat minn CYP2C8, b'kontribut żgħir minn CYP2C9.

Peress li m'hemmx inibizzjoni *in vitro* sinifikanti ta' CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 3A jew 4A ma' rosiglitazone, hemm probabbiltà żgħira ta' interazzjonijiet bażati fuq il-metaboliżmu ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi P450. Rosiglitazone wera inibizzjoni moderata ta' CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) u inibizzjoni baxxa ta' CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5). Meta ntuża warfarin fi studju ta' interazzjoni *in vitro*, ġie ndikat li rosiglitazone ma jgħamilx interazzjoni ma' sustrati *in vivo* ta' CYP2C9.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni totali tal-plażma minn rosiglitazone hija madwar 3 l/h u l-half-life għall-eliminazzjoni terminali ta' rosiglitazone hi madwar 3-4 h. M'hemm l-ebda evidenza ta' akkumolu mhux mistenni ta' rosiglitazone wara l-ghoti ta' doża darba jew darbtejn kuljum. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija l-awrina bi kważi żewġ terzi tad-doża li tiġi eliminata permezz ta' din ir-rotta. Sadattant, eliminazzjoni ma' l-ippurgar tkopri madwar 25% tad-doża. L-ebda sustanza attiva intatta m'hi mneħħija fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-half-life terminali għar-radjuattività kienet madwar 130 h u dan jindika li l-eliminazzjoni tal-metaboli issir bil-mod ħafna. L-akkumolu ta' metaboli fil-plażma jkun mistenni meta d-doża tiġi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metaboliżmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa anticipat akkumolu ta' tmien darbiet iktar.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenza partikolari fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone bejn l-irġiel u n-nisa.

Anzjani: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma nstabitx li taffetwa l-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone b'xi mod sinifikanti.

Tfal u adoloxxenti: Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni li kienet tinkludi 96 pazjent pedjatriku li l-età tagħhom kienet bejn l-10 u t-18-il sena u li kienu jiżnu bejn il-35 u l-178 kg implikat medja tixtieba ta' CL/F bejn it-tfal u l-adulti. CL/F dehret li donnha kienet indipendenti mill-età iżda żdiedet mal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika.

Indeboliment tal-fwied: f'pazjenti morda b'cirrozi b'indeboliment moderat (Child-Pugh B) tal-fwied, *unbound* C_{max} u AUC kienu darbtejn u 3 darbiet oghla minn f'suġġetti normali. Il-varjabilità bejn is-suġġetti kienet kbira b'differenza ta' 7 darbiet f'*unbound* AUC bejn pazjenti.

Insufficienza tal-kliewi: M'hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliewi jew dijaliżi kronika.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5h. Biodisponibilità assoluta ta' pillola metformin tal-500 mg hi ta' madwar 50-60% f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-parti mhux assorbita irkuprata mill-ippurgar kienet ta' 20-30%.

Wara li jittiehed mill-ħalq, l-assorbiment ta' metformin ikun għadu mhux komplet. Huwa presunt li l-proċess farmakokinetiku ta' assorbiment ta' metformin mhux lineari. Fid-dożi u skemi ta' dużaġġ ta' metformin komuni, konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' l-istat fiss jintlaħqu bejn 24-48 siegħa wara u ġeneralment huma inqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi kontrollati, livelli massimi fil-plażma ta' metformin (C_{max}) ma qabżux l-4 µg/ml, anke b'dożi massimi.

L-ikel inaqqas il-livell u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara li tingħata doża ta' 850 mg, giet osservata konċentrazzjoni massima fil-plażma 40% iktar baxxa, tnaqqis ta' 25% f'AUC u titwil ta' 35 minuta biex il-konċentrazzjoni tal-plażma laħqet il-massimu. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma (*plasma Protein binding*) huwa negligibbli. Metformin jinqasam f'eritroċiti. Il-massimu tad-demmm huwa iktar baxx minn dak tal-plażma u jidher f'madwar l-istess hin. Probabbilment, iċ-ċelloli homor tad-demmm jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il- V_d medju varja bejn 63-276 l.

Metaboliżmu

Metformin jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-awrina. L-ebda metaboli ma ġew identifikati fil-bniedem.

Eliminazzjoni

Il-clearance mill-kliewi ta' metformin hija >400 ml/min u jindika li metformin hu eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tisfija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali jidher li hija ta' madwar 6.5 h. Meta jkun hemm indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, il-clearance tal-kliewi tonqos in proporzjon ma' dik tal-kreatinina u għalhekk il-half-life ta' eliminazzjoni hija mtawla; dan iwassal għal żjieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Ma saru ebda studji fuq annimali bil-prodotti kombinati ta' AVANDAMET. It-tagħrif segwenti ġie skopert fi studji li saru b'rosiglitazone u metformin individwalment.

Rosiglitazone

Effetti mhux mixtieqa osservati fi studji fuq annimali b'relevanza possibbli għal użu kliniku huma kif ġej: Żjieda fil-volum ta' plazma akkumpanjat minn tnaqqis fil-parametri taċ-ċelloli homor u żjieda fil-piż tal-qalb. Żidiet fil-piż tal-fwied, plazma ALT (klieb biss) u tessut xahmi kienu wkoll osservati. Effetti simili ġew osservati wkoll b'thiazolidinediones.

Fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, l-oġġetti ta' rosiglitazone lill-firien bejn in-nofs u l-aħħar tal-ġestazzjoni kienet assoċjata mal-mewt tal-fetu u żvilupp ritardjat tal-fetu. Barra minn hekk, rosiglitazone jostakola is-sintesi ta' l-oestradiol ta' l-ovarju u l-progesterone u baxxa l-livelli fil-plażma ta' dawn l-ormoni biex b'hekk wassal għal effetti fuq iċ-ċikli oestrus/menstruwal u fertilità (ara sezzjoni 4.4).

F'mudell ta' animal ittestjat għal polipożi familjali adenomatuża (FAP), il-kura b'rosiglitazone b'doża 200 iktar mid-doża farmakoloġikament attiva żiedet il-multipliċità ta' tumur fil-kolon. Ir-

relevanza ta' dan il-fatt mhix maghrufa. Madankollu, *in vitro*, rosiglitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutaġeniku fiċ-ċelloli kanċeroġeni tal-kolon uman. Barra minn hekk, rosiglitazone ma kienx ġenotossiku f'serje ta' studji dwar ġenotossicità kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro* u ma hemm l-ebda evidenza ta' tumuri fil-kolon li tohroġ minn studji fuq rosiglitazone li saru tul il-ħajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ma jiżvela l-ebda periklu speċjali għall-bniedem ibbażat fuq studji konvenzjonali dwar farmakoloġija ta' sigurtà, tossicità f'dożi ripetuti, ġenotossicità, potenzjal kanċeroġenu u tossicità ta' riproduzzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate

Hypromellose (E464)

Microcrystalline cellulose (E460)

Lactose monohydrate

Povidone (E1201)

Magnesium stearate.

Rita tal-kisja:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Iron oxide yellow (E172).

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji *blister* opaki (PVC/PVdC/aluminju). Pakki ta' 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) u 180 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 t'Ottubru 2003
Data ta' l-aħħar tiġdid: 20 t'Ottubru 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-websajt ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 4 mg rosiglitazone (bħala rosiglitazone maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrespondu għal bazi ta' 780 mg metformin liberu).

Sustanzi mhux attivi:

Kull pillola fiha lattosju (bejn wiehed u ieħor 23 mg)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli roża miksija b'rita, bil-marka "gsk" fuq naħa waħda u "4/1000" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AVANDAMET huwa ndikat għall-kura ta' pazjenti bid-dijabete tip 2, l-aktar daww b'piz żejjed:

- li ma jkunux jistgħu jikkontrollaw tajjeb il-livell tal-glukożju fid-demem bl-ogħla doża li jifilhu ta' metformin waħdu
- f'terapija orali trippla ta' dijabete b'sulphonylurea f'daww il-pazjenti li ma jistgħux jiksbu kontroll glicemiku biżżejjed minkejja terapija orali doppja b' metformin u sulphonylurea fl-akbar doża li jittolleraw (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Għal regoli ta' trattament b'dożi differenti, AVANDAMENT jinstab f'dożi adattati.

Id-doża ta' AVANDAMET li tinbeda generalment tkun 4 mg kuljum rosiglitazone u 2000 mg kuljum metformin hydrochloride.

Wara tmien ġimgħat, id-doża ta' rosiglitazone tista' tizdied għal 8 mg kuljum jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku akbar. L-ogħla doża ta' AVANDAMET rakkomandata hija 8 mg rosiglitazone u 2000mg metformin hydrochloride.

Id-doża totali ta' kuljum ta' AVANDAMET għandha tingħata f'żewġ dożi maqsumin.

Qabel ma' l-pazjent jinqaleb fuq AVANDAMET, wiehed jista' jnaqqas id-doża b'rosiglitazone (billi jzidu ma' l-aħjar doża ta' metformin).

Meta jkun jixraq klinikament, wiehed jista' jaqleb minn metformin waħdu għal AVANDAMET mill-ewwel.

AVANDAMET, meħud waħdu jew eżatt wara l-ikel jista' jnaqqas is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin.

Terapija orali trippla (rosiglitazone, metformin u sulphonylurea) (ara sezzjoni 4.4)

- Pazjenti li qed jiehdu metformin u sulphonylurea: fejn xieraq AVANDAMET jista' jinbeda d'doża ta 4mg kuljum rosiglitazone bid-doża ta' metformin minflok dik li tkun qed tittiehed diġà. Żjieda fil-komponent ta' rosiglitazone għal 8 mg kuljum trid tiġi magħmula b'attenzjoni wara evalwazzjoni klinika xierqa li tistabbilixxi r-riskju li pazjent jista' jiżviluppa effetti mhux mixtieqa relatati ma' retenzjoni ta' fluwidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
- Pazjenti stabbiliti fuq terapija orali trippla: meta xieraq, AVANDAMET tista' tintuża minflok id-doži ta' metformin u rosiglitazone li qed jittiehdu diġà.

Meta xieraq, AVANDAMET jista' jintuża biex jisostitwixxi użu konkomitanti ta' rosiglitazone u metformin f'terapija orali doppja jew trippla diġà stabbilita biex tissimplifika t-trattament.

L-Anzjani

Billi metformin jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliwi, u l-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani spiss tkun imnaqqsa, pazjenti anzjani li jiehdu AVANDAMET għandu jkollhom il-funzjoni tal-kliwi segwita regolarment (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti b'funzjoni tal-kliwi baxxa

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew fejn il-kliwi ma jaħdmux sew eż. livelli seroloġiċi ta' kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel u $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew clearance tal-kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Tfal u adoloxxenti

AVANDAMET mhux rakkomandat għal użu fi tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena għax m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu f'din l-età (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

AVANDAMET m'għandux jintuża f'pazjenti b':

- sensittività eċċessiva għal rosiglitazone, għal metformin hydrochloride jew għal xi sustanzi mhux attivi
- insuffiċjenza tal-qalb jew passat ta' din il-kundizzjoni (stadji tan-New York Heart Association (NYHA) I sa IV)
- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI (ara sezzjoni 4.4)
- mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' ossiġnu fil-livell ċellolari bħal:
 - falliment tas-sistema tal-qalb jew respiratorja
 - infart tal-qalb reċenti
 - xokk
- indeboliment tal-fwied
- intossikazzjoni akuta bl-alkohol, vizzju ta' xorb alkoholiku eċċessiv (ara sezzjoni 4.4)
- stat dijabetiku ta' ketoacidoži jew stat dijabetiku pre-koma
- insuffiċjenza tal-kliwi jew il-kliwi ma jaħdmux sew eż. livelli seroloġiċi tal-kreatinina $>135\mu\text{mol/l}$ fl-irġiel $>110\mu\text{mol/l}$ fin-nisa u/jew tneħħija ta' kreatinina ta' $<70 \text{ ml/min}$ (ara sezzjoni 4.4)
- kundizzjonijiet akuti li jistgħu jibdlu l-funzjoni tal-kliwi bħal:
 - nuqqas ta' ilma fil-ġisem
 - infezzjoni qawwija
 - xokk
 - amministrazzjoni intravaskulari ta' kimiċi għall-kuntrast li fihom Iodine (ara sezzjoni 4.4)
 - nisa li qed iredgħu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Aċidozi Lattika

Il-livell għoli ta' l-aċidu lattiku hija kumplikazzjoni metabolika, rari hafna iżda serja, li tista' tigris meta jakkumula metformin. Każijiet rapportati ta' livell għoli ta' aċidu lattiku f'pazjenti fuq metformin graw l-iżjed f-pazjenti diabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliewi. L-inċidenza ta' aċidozi lattika tista' u għandha tkun imnaqqsa billi wiehed jikkunsidra wkoll fatturi oħra li jżidu r-riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata sew, livell għoli ta' ketones, sawm fit-tul, xorb alkoholiku eċċessiv, insuffiċjenza tal-fwied u kull kundizzjoni assoċjata man-nuqqas ta' ossiġnu.

Dijanjożi:

L-aċidozi lattika hija ikkaratterizzata b'dispenja aċidotika, uġiġ addominali u ipotermja li jwasslu għal koma. Karatteristiċi dijanjożiċi tal-laboratorju huma pH tad-demm baxx, livelli tal-lactate fil-plażma 'l fuq minn 5 mmol/l u żjieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk wiehed jissuspetta li hemm stat ta' aċidozi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent jiddaħħal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9).

Il-funzjoni tal-kliewi

Billi huma l-kliewi li jneħħu l-metformin mill-ġisem, il-konċentrazzjoni seroloġika tal-kreatinina għandha tiġi iddeterminata regolament:

- mill-anqas darba fis-sena f'pazjenti fejn il-kliewi jahdmu sew
- mill-anqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti meta l-livell seroloġiku tal-kreatinina jkun fin-naħa ta' fuq tan-normali u fl-anzjani.

Fl-anzjani, ta' spiss ikun hemm tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi bla sintomi. Attenzjoni speċjali għandha tingħata f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi mnaqqsa, bħal meta tkun ser tinbeda xi kura kontra l-pressjoni għolja jew dijuretika jew meta tkun ser tinbeda xi kura bin-NSAID.

Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb

Thiazolidinediones jistgħu iwasslu għal retenzjoni ta' fluwidu u din tista' tharrax jew tipprovoka sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva. Rosiglitazone jista' jikkawża retenzjoni ta' fluwidu li tiddependi mid-doża. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-kontribuzzjoni possibbli tar-retenzjoni ta' fluwidu għal żjieda fil-piż għandha tiġi valutata individwalment billi żjieda ta' malajr u eċċessiva ta' piż giet rappurtata rari hafna bħala sinjal ta' retenzjoni ta' fluwidu. Il-pazjenti kollha, speċjalment dawk li qed jieħdu t-trattament flimkien ma' l-insulina u sulphonylurea, dawk li għandhom riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb u dawk b'riżerva tal-qalb mnaqqsa, għandhom jiġu monitorjati għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu ma retenzjoni ta' fluwidu, inklużi żjieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb. AVANDAMET għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardijaku.

L-użu ta' AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea jew insulina jista' jkun assoċjat ma' riskji akbar ta' retenzjoni tal-fluwidu jew insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.8). Qabel tittiehed id-deċiżjoni li jinbeda AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi. Aktar monitoraġġ tal-pazjent huwa rrakkomandat b'mod speċjali jekk AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina iżda anke ma' sulphonylurea.

L-insuffiċjenza tal-qalb kienet ukoll iżjed frekwenti f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza tal-qalb; edema u insuffiċjenza tal-qalb kienu wkoll irrapurtati aktar spiss f'pazjenti anzjani u f'pazjenti b'falliment tal-kliewi hafif jew moderat. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena minhabba esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs, l-insulina u r-rosiglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-teħid flimkien ta' dawn, jista' jżid ir-riskju ta' edema.

Kombinazzjoni ma' insulina

Kienet osservata inċidenza akbar ta' insuffiċjenza tal-qalb fi studji kliniċi meta rosiglitazone jintuża flimkien ma' insulina. Kemm l-insulina kif ukoll rosiglitazone huma assoċjati ma' ritenzjoni ta' fluwidu, l-għoti flimkien jista' jżid ir-riskju ta' edema u jista' jżid ir-riskju ta' mard iskemiku tal-qalb.

L-insulina għandha tizdied biss f'kura stabbilita b'rosiglitazone f'każijiet speċjali u taħt osservazzjoni mill-viċin.

Iskemja Mijokardijaka

Analizi retrospettiva ta' dejta minn 42 studju kliniku fuq perijodu qasir miġbura f'daqqa tindika li kura b'rosiglitazone tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti mijokardijaċi iskemiċi. Madankollu, globalment id-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' iskemja kardijaka mhux konklussiva (ara sezzjoni 4.8). Hemm informazzjoni limitata minn studji kliniċi f'pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb u/jew mard ta' l-arterji ta' l-idejn u s-saqajn. Għalhekk, bħala prekawzjoni, l-użu ta' rosiglitazone m'huwix rakkomandat f'dawn il-pazjenti, l-aktar dawk b'sintomi ta' iskemja mijokardijaka.

Sindromu Koronarju Akut (ACS)

Pazjenti li esperjenzaw ACS ma' għewx studjati fi studji kliniċi kkontrollati b'rosiglitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' falliment tal-qalb f'dawn il-pazjenti, rosiglitazone m'għandux jinbeda f'pazjenti li kellhom event koronarju akut u għandu jitwaqqaf fil-fażi akuta (ara sezzjoni 4.3).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Fl-esperjenza b'rosiglitazone wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' ħsara fil-funzjoni taċ-ċelloli tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Tezisti esperjenza limitata ta' rosiglitazone f'pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal). Għalhekk, enzimi tal-fwied għandhom jiġu eżaminati qabel ma tinbeda l-kura b'AVANDAMET fil-pazjenti kollha u perjodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. M'għandiex tinbeda kura b'AVANDAMET f'pazjenti b'livell għoli ta' dawn l-enzimi (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT jogħlew sa > 3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal waqt il-kura b'AVANDAMET, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jerġgħu jkunu eżaminati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli tal-ALT jibqgħu >3 darbiet l-limitu ta' fuq tan-normal, il-kura għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuggerixxu problemi fil-fwied, bħal dardir mingħajr raġuni, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, għejja, nuqqas ta' aptit, u/jew urina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom ikunu eżaminati. Wiehed għandu joqgħod fuq il-ġudizzju kliniku sabiex jiddeċidi jekk il-kura b'AVANDAMET għandiex titkompla sakemm jaslu r-risultati tal-laboratorju. Jekk toħroġ is-suffeġra, il-kura għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-għajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' bidu ta' edema makulari tad-dijabete b'naqqis fl-akutezza fil-vista jew li din tmur għall-aġġar wara li jittieħdu t-thiazolidinediones, inkluż ir-rosiglitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrapportaw edema periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosiglitazone u l-edema makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edema makulari jekk pazjent jirrapporta disturbi fl-akutezza tal-vista u għandu jikkunsidra jibgħat lil-pazjent għall-parir xieraq ta' speċjalista ta' l-għajnejn.

Żjieda fil-piż

Fi studji kliniċi b'rosiglitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatat mad-doża, li kienet akbar meta intuża flimkien ma' insulina. Għalhekk wiehed għandu jzomm għajnejh fuq il-piż, billi dan jista' jkun minhabba ritenzjoni ta' fluwidu, li jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Anemija

Waqt il-kura b'rosiglitazone jista' jkun hemm naqqis fil-livell ta' l-emoglobina relatat mad-doża. F'dawk il-pazjenti li jkollhom livell baxx ta' emoglobina qabel jibdew il-kura, hemm riskju akbar ta' anemija waqt li jkunu qed jieħdu AVANDAMET.

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu AVANDAMET flimkien ma' sulphonylurea jew insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun meħtieġ aktar monitoraġġ tal-pazjent u tnaqqis fid-doża tat-trattament konkomitanti.

Kirurgija

Billi AVANDAMET fih metformin hydrochloride, il-kura għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel operazzjoni bil-loppju ġenerali, u ġeneralment m'għandux jerga' jinbada qabel iġhaddu 48 siegħa.

Amministrazzjoni ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom Iodine

L-amministazzjoni intravaskolari ta' kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għall-falliment tal-kliwi. Għalhekk, minhabba s-sustanza attiva metformin, AVANDAMET għandu jitwaqqaf qabel jew waqt li jsir l-eżami u ma jergax jinbada qabel iġhaddu 48 siegħa, u jerga' jingħata biss jekk it-testijiet tal-kliwi juru li qed jahdmu sew (ara sezzjoni 4.5)

Mard ta' l-ghadam

Studji fit-tul juru inċidenza akbar ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jieħdu rosiglitazone (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-ksur seħhet fid-dirgħajn u fil-parti distali tar-riglejn. Fin-nisa din iż-żjeda fl-inċidenza giet innotata wara l-ewwel sena tat-trattament u ppersistiet waqt kura fit-tul. Ir-riskju ta' ksur għandu jiġi kkunsidrat fil-kura ta' pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu jieħdu rosiglitazone.

Prekawzjonijiet ohra

Nisa li għadhom mhux fil-menopawsa hađu rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji pri-kliniċi wrew xi żbilanċ ormonali (ara sezzjoni 5.3), l-ebda effett negattiv sinifikanti fuq il-mestruwazzjoni ma gie osservat. Minhabba li jtejjeb is-sensittività għall-insulina, daww in-nisa li ma jowulawx minhabba reżistenza għall-insulina jistghu jerġghu jibdeu jowulaw. Il-pazjenti għandhom ikunu informati dwar ir-riskju ta' tqala (ara sezzjoni 4.6).

AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tar-rosiglitazone (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, AVANDAMET għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) minhabba l-effett fuq il-farmakokinetika tal-metformin (ara sezzjoni 4.5). Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' AVANDAMET skond il-pożoloġija rakkomandata jew tibdil fit-trattament dijabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti kollha għandhom ikompli d-dieta bit-tqassim regolari tal-karboidrati matul il-jum. Pazjenti b'piż żejjed għandhom ikompli bid-dieta nieqsa mill-enerġija.

It-testijiet tal-laboratorju għall-kontroll tad-dijabete li jsiru normalment għandhom jiġu magħmula regolarment.

AVANDAMET fih il-lactose u għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza għall-galattożju, defiċjenza Lapp lactase jew meta l-ġisem ma jassorbix sew il-glukożju/galattożju.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għadhom ma sarux studji formali dwar prodotti li ma jaqblux ma' AVANDAMET, izda l-użu simultanju ta' sustanzi attivi f'pazjenti fi studji kliniċi u f'żuż kliniku mifruż ma rriżulta f'ebda interazzjoni mhux mistennija. L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali (rosiglitazone u metformin).

Hemm riskju ikbar ta' aċidu lattiku f'każ ta' intossikazzjoni alkoħolika akuta (partikolarment f'każ ta' sawm, dieta mhux sustanzjuża jew insuffiċjenza fil-fwied) minhabba s-sustanza attiva metformin f'AVANDAMET (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum ta' l-alkoħol u prodotti mediċinali li fihom l-alkoħol.

Prodotti medicinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezżjoni tubulari renali (e.ż. cimetidine) jistagħu ma jaqblux ma metformin billi jikkompetu għall-istess sistema ta' trasport tubulari renali. Studju li sar f' seba' voluntiera normali u f' saħħithom wera li cimetidine amministrat f' doża ta' 400mg darbtejn kuljum, żied l-esponiment sistemiku ta' metformin (AUC) b'50% u C_{max} b'81%. Għalhekk għandu jkun hemm monitoraġġ b' attenzjoni tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża skond il-pozoloġija rakkomandata u bdil fit-trattament tad-dijabete għandu jiġi kkunsidrat meta prodotti medicinali katajoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezżjoni tubulari renali jingħaw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa l-iktar metabolizzat permezz ta' CYP2C8, b' CYP2C9 iservi biss bħala mogħdija żgħira.

L-ġhoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irriżulta f' żjieda doppja ta' konċentrazżjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjieda ta' riskju ta' reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu mad-doża, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' rosiglitazone. Monitoraġġ b' attenzjoni ta' kontroll glicemiku għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti flimkien ta' rosiglitazone ma' rifampicin (*inducer* ta' CYP2C8) irriżulta f' tnaqqis ta' 66% fil-konċentrazżjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Ma jistax jiġi eskluż li *inducers* oħra (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) jistgħu wkoll ikollhom effett fuq l-esponiment għal rosiglitazone. Jista' jkun li d-doża ta' rosiglitazone għandha tiżdied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b' attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Meta rozoglitazone gie mogħti flimkien ma' l-aġenti anti-iperglicemiċi orali glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti.

Meta rosiglitazone ingħata flimkien ma' digoxin, is-sustrat CYP2C9 warfarin, is-sustrati CYP3A4 nifedipine, ethinylestradiol jew noretindrone ma' ġewx osservati l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti.

Meta kimiċi ta' kuntrast li fihom iodine jiġu amministrati fis-sistema vaskulari, dan jista' jwassal għal kollass fil-kliwi, li jirriżulta f' akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' aċidu lattiku. L-amministrazzjoni ta' metformin għandha titwaqqaf qabel jew meta jsir it-test u m'għandiex terġa' tibda sa' 48 siegħa wara u tingħata biss wara li jerga' jiġi evalwat u żgurat li l-kliwi qed jiffunzjonaw normalment.

Taħlit li jirrikjedi prekawżjonijiet meta jintuża.

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali) beta-2-agonists, u djuretici fihom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jkun mgħarraf u jsir monitoraġġ iktar spiss tal-glukożju fid-demm, speċjalment fil-bidu tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

Inibituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli tal-glukożju fid-demm. Jekk ikun hemm bżonn, id-dużaġġ tal-prodott medicinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija mal-prodott medicinali l-iehor u meta dan ma jtkompliex.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif pri-kliniku jew kliniku disponibbli dwar l-effetti ta' AVANDAMET fuq tqala u treddigh.

Gie rrapportat li rosiglitazon jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. M'hemmx tagħrif adegwat mill-użu ta' rosiglitazone f' nisa tqal. Studji fuq annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem mhux magħruf.

Għalhekk, AVANDAMET m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk issehh tqala, il-kura b'AVANDAMET m'għandiex titkompla sakemm il-benefiċċju mistenni għall-omm ma jkunx ikbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Kemm rosiglitazone kif ukoll metformin instabu fil-halib ta' l-annimali taht esperiment. Mhux magħruf jekk it-treddigh iwassalx biex it-tarbija tkun esposta għall-prodott mediċinali. Għalhekk AVANDAMET m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu. (ara sezzjoni 4.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDAMET m'għandu l-ebda jew ftit li xejn effet fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull komponent ta' AVANDAMET huma pprezentati hawn taht. Reazzjoni mhux mixtieqa għad-doża fissa kombinata hija pprezentata biss jekk din ma' tfaċċatx f'wiehed mill-komponenti ta' AVANDAMET jew jekk grāt b'frekwenza oghla minn dik indikata f-komponent minnhom

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosiglitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi ohra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa assenjati fuq bażi ta' esperjenza minn provi kliniċi mhux neċessarjament jirriflettu l-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa li jseħħu fil-prattika klinika. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari hafna ($< 1/10,000$ inkluż rapporti izolati).

AVANDAMET

Tagħrif minn studji *double-blind* jikkonferma li l-profil ta' sigurtà ta' rosiglitazone u metformin flimkien jixbah il-profil kkombinat tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa għaž-żewġ prodotti mediċinali. Tagħrif b'AVANDAMET huwa wkoll konsistenti ma' dan il-profil kkombinat ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa.

Tagħrif minn provi kliniċi (żjieda ta' l-insulina ma' trattamet stabbilit b'AVANDAMET)

Fi studju wiehed (n=322) fejn żdieded l-insulina lill-pazjenti stabbiliti b'AVANDAMET, lebda reazzjonijiet mhux mixtieqa ma ġew innutati aktar minn dawk li diġà ġew definiti għal AVANDAMET jew trattament ikkombinat b'rosiglitazone.

Madanakollu, ir-riskji mhux mixtieqa ta' retenzjoni tal-fluwidu kif ukoll l-ipoglicemija jżdiedu meta AVANDAMET jintuża flimkien ma' l-insulina.

Rosiglitazone

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull terapija huma elenkati hawn taht skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-ogħla doża tar-rosiglitazone. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jirriflettux fatturi ohra inkluż it-tul ta' żmien varjabbli ta' l-istudju, kundizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi ta' linja bażi tal-pazjent.

It-tabella 1 telenka reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati minn analiżi ta' provi kliniċi li nvolvw aktar minn 5,000 pazjent li kienu fuq trattament b'rosiglitazone. F'kull klassi tas-sistemi u l-organi, effetti mhux mixtieqa għal monoterapija b'rosiglitazone huma pprezentati fit-tabella f'ordni ta' tnaqqis

fil-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa jidhru f'ordni ta' tnaqqis fis-serjeta' tal-każ.

Tabella 1. Frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif minn provi kliniċi b'rosiglitazone.

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi skond it-terapija		
	Monoterapija b'rosiglitazone	Rosiglitazone ma' metformin	Rosiglitazone ma' metformin u sulphonylurea
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika			
anemija	Komuni	Komuni	Komuni
granuloċitopenja			Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigliceridemija	Komuni		
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		
ipoglicemja		Komuni	Komuni Ħafna
Mard tas-sistema nervuża			
sturdament*		Komuni	
uġiġh ta' ras*			Komuni
Mard tal-qalb			
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni
iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali			
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue			
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	
Uġiġh fil-muskoli*			Komuni
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
edema	Komuni	Komuni	Komuni Ħafna

*Il-kategorija ta' frekwenza għall-isfond ta' l-inċidenza ta' dawn l-effetti, kif mehud mit-taghrif mill-grupp placebo fi provi kliniċi, hija 'komuni'.

¹ Iperkolesterolemija giet irrappurtata sa f'5.3% ta' pazjenti fuq terapija ta' rosiglitazone (monoterapija u terapija orali doppja jew trippla). Il-livell shiħ elevat tal-kolesterol kien assoċjat ma' żjieda kemm fl-LDLc kif ukoll fil-HDLc, iżda l-proporzjon tal-kolesterol shiħ: HDLc ma nbidilx jew tjiieb fis-studji fit-tul. Ġeneralment, dawn iż-żjiediet kienu l-biċċa l-kbira ħfief sa moderati u normalment ma kienux jehtieġ li t-ttrattament jitwaqqaf.

² Inċidenza ikbar ta' insuffiċjenza tal-qalb giet osservata meta rosiglitazone gie miżjud ma' terapiji b'sulphonylurea (b'terapija doppja jew trippla), u deher li kienet oghla b'8 mg rosiglitazone meta mqabbla ma 4 mg rosiglitazone (doża shiħa ta' kuljum). L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'terapija orali trippla kienet ta' 1.4% fl-istudju double blind prinċipali, meta mqabbla ma' 0.4% għal terapija doppja b'metformin u sulphonylurea. L-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb f'kombinazzjoni

ma' l-insulina (rosiglitazone miżjud ma' terapija b'insulina stabbilita) kienet ta' 2.4%, meta mqabbla ma' insulina wahedha, 1.1%.

Fi prova ta' sena kkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'waqfien tal-qalb kongestiva NYHA klassi I-II, kien hemm deterjorament jew deterjorament possibbli ta' insuffiċjenza tal-qalb f'6.4% tal-pazjenti trattati b'rosiglitazone, meta mqabbla ma' 3.5% bi placebo.

³F'analizi retrospettiva ta' tagħrif minn 42 studji kliniċi fuq tul ta' żmien qasir, miġbura flimkien, l-inċidenza ġenerali ta' każi assoċjati tipikament ma' iskemija kardijaka kienet oġhla fil-każ ta' terapija li jkun fiha rosiglitazone, 2.00% kontra komparaturi attivi kombinati u placebo, 1.53% [*hazard ratio* (HR) 1.30 (95% *confidence interval* (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone ġie miżjud f'pazjenti stabbiliti fuq insulina u f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu nitrates minhabba mard iskemiku tal-qalb magħruf. F'aġġornament ta' din l-analizi retrospettiva li kienet tinkludi 10 studji ohra li laħqu l-kriterju għall-inkluzjoni, iżda ma kienux disponibbli waqt l-analizi originali, l-inċidenza globali ta' avvenimenti tipikament assoċjati ma' iskemija kardijaka ma kienetx statistikament differenti għal korsijiet li fihom rosiglitazone, 2.21% kontra komparaturi attivi u placebo kombinati, 2.08% [HR 1.098 (95% CI 0.809 - 1.354)]. Fi studju prospettiv dwar riżultati kardjovaskulari (medja tal-vista ta' wara 5.5 snin) l-avvenimenti tal-*endpoint* primarja ta' mewt kardjovaskulari jew dħul l-isptar kienu simili bejn rosiglitazone u komparaturi attivi [HR 0.99 (95% CI 0.85 - 1.16)]. Żewġ studji kliniċi ohra kbar fuq tul ta' żmien twil, prospettivi, randomised u kontrollati (9,620 pazjent, tul tal-istudju >3 snin f'kull studju), li qabblu rosiglitazone ma' xi aġenti orali anti-dijabetiċi jew placebo, ma kkonfermawx jew eskcludew ir-riskju potenzjali ta' iskemija kardijaka. Ma' tulhom kollha, l-informazzjoni disponibbli fuq ir-riskju ta' iskemija kardijaka m'hijiex konklussiva.

⁴Studji fuq tul ta' żmien twil juru żjieda fl-inċidenza ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jiehdu rosiglitazone. Fi studju b'monoterapija, l-inċidenza fin-nisa għal rosiglitazone kienet 9.3% (2.7 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) vs 5.1% (1.5 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal metformin jew 3.5% (1.3 pazjenti kull 100 sena ta' pazjenti) għal glibenclamide. Fi studju ieħor fuq tul ta' żmien twil, kien hemm żjieda fl-inċidenza ta' ksur fl-ghadam għall-individwi fil-grupp ta' rosiglitazone kombinat meta mqabbel mal-kontroll attiv [8.3% kontra 5.3%, Proporzjon ta' riskju 1.57 (95% CI 1.26 - 1.97)]. Ir-riskju ta' ksur deher li kien oġhla fin-nisa relattiv għall-kontroll [11.5% kontra 6.3%, Proporzjon ta' riskju 1.82 (95% CI 1.37 - 2.41)], milli fl-irġiel relattiv għall-kontroll [5.3% kontra 4.3%, Proporzjon ta' riskju 1.23 (95% CI 0.85 - 1.77)]. Aktar dejta hija mehtieġa biex jiġi determinat jekk hemmx żjieda fir-riskju ta' ksur fl-irġiel wara perijodu itwal ta' visti ta' wara. Il-biċċa l-kbira ta' ksur ġew irrappurtati fid-dirġajn u fil-parti distali tar-riglejn (ara sezzjoni 4.4).

Fi provi kliniċi *double blind* b'rosiglitazone, l-inċidenza ta' żidiet fl-ALT aktar minn tlett darbiet ta' l-oġhla limitu tan-normal kienet daqs tal-placebo (0.2%) u anqas minn dik tal-komparaturi attivi (0.5% meformin/sulphonylureas). L-inċidenza tal-effetti kollha mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mas-sistemi tal-fwied u tal-marrara kienet ta' <1.5% fi kwalunkwe grupp ta' trattament u jixbaħ lil dak bi placebo.

Tagħrif ta' wara t-tqeghid fis-suq

Min barra r-reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-tagħrif minn provi kliniċi, reazzjonijiet mhux mixtieqa pprezentati f'Tabella 2, ġew identifikati waqt l-użu ta' wara l-awtorizzazzjoni tar-rosiglitazone

Tabella 2. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa identifikati mit-taghrif ta' wara t-tqeghid fis-sug tar-rosiglitazone

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
żjieda mgħaġġla u eċċessiva fil-piż	Rari hafna
Mard tas-sistema immuni (ara mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda)	
reazzjoni anafilattika	Rari hafna
Mard ta' l-ghajnejn	
edema makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edema pulmonari	Rari
Mard tal-fwied u tal-marrara	
indeboliment tal-funzjoni tal-fwied, indikat primarjament minn għoli fl-enzimi tal-fwied ⁵	Rari
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda (ara Mard tas-sistema immuni)	
anġiodema	Rari hafna
reazzjonijiet fil-ġilda (eż. urtikarja, ħakk, raxx)	Rari hafna

⁵ Każi rari ta' żjieda fl-enzimi tal-fwied u ħsara fil-funzjoni taċ-ċelloli tal-fwied kienu rappurtati. F'każi rari hafna kienu rappurtati ukoll mwiet.

Metformin

Taghrif minn Provi Kliniċi u Taghrif ta' Wara t-Tqeghid fis-Sug

It-Tabella 3 tippreżenta ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa skond il-kategoriji tal-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza. Kategoriji tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott disponibbli fl-UE.

Tabella 3. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ta' metformin identifikati minn provi kliniċi u tagħrif wara t-tqeghid fis-suq

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza
Mard gastro-intestinali	
sintomi gastro-intestinali ⁶	Komuni hafna
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
aċidożi lattika	Rari hafna
defiċjenza tal-vitamina B12 ⁷	Rari hafna
Mard tas-sistema nervuża	
togħma ta' metall	Komuni
Mard tal-fwied u tal-marrara	
mard tal-funzjoni tal-fwied	Rari hafna
epatite	Rari hafna
Mard tal-ġilda u tat-tessuti ta'taht il-ġilda	
urtikarja	Rari hafna
ħmura	Rari hafna
ħakk	Rari hafna

⁶Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarrea, uġigh ta' żaqq u nuqqas ta' aptit isehhu l-iktar frekwenti matul il-bidu tat-terapija u jieqfu wahidhom fil-biċċa l-kbira tal-każi.

⁷Trattament fit-tul b' metformin ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li f'każi rari hafna jirrizulta f'effett kliniku sinifikanti ta' defiċjenza tal-vitamina B12 (e.ż. anemija megaloblastika)

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda tagħrif dwar doża eċċessiva ta' AVANDAMET.

Jeżisti tagħrif limitat dwar doża eċċessiva ta' rosiglitazone fil-bniediem. Fi studji kliniċi fuq volontiera, rosiglitazone ġie amministrat f'dożi orali individwali sa' 20mg u kien ittollerat tajjeb.

Doża qawwija ta' metformin (jew riskji koeżistenti ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika li hija emergenza medika u li trid tiġi ttrattata fi sptar.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. L-iktar metodu effettiv biex jitneħħa l-lactate u l-metformin huwa d-djalizi tad-dem. Madankollu rosiglitazone għandu bażi qawwija ta' proteini u ma' jitneħħiex permezz ta' dijalizi tad-dem.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija: Prodotti mediċinali orali kkombinati li jnaqqsu l-livell ta' zokkor fid-dem, kodiċi ATC: A10BD03

AVANDAMET jikkombina żewġ aġenti anti-iperglicemiċi permezz ta' mekkanizmu ta' azzjoni kumplementari biex itejjeb il-kontroll tal-glukożju fid-dem f'pazjenti b'diabetu tip 2: rosiglitazone maleate, membru tal-klassi thiazolidinedione, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi

biguanide. Thiazolidinediones jaħdmu primarjament billi jnaqqsu r-reżistenza għall-insulina u l-biguanides jaħdmu primarjament billi jnaqqsu l-produzzjoni endoġena ta' glukożju fil-fwied.

Rosiglitazone

Rosiglitazone huwa agonist selettiv fir-receptor nukleġari PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*) u huwa membru tal-klassi ta' aġenti anti-ipergliċemiċi thiazolidinedione. Huwa jnaqqas il-glukożju fid-demm billi jnaqqas ir-reżistenza għall-insulina fit-tessut xahmi (*adipose*), fil-muskolu skeletali u fil-fwied.

L-attività anti-ipergliċemika ta' rosiglitazone għet murija f'numru ta' mudelli ta' annimali b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, rosiglitazone ippreserva l-funzjoni taċ-cellula β kif muri miż-żjieda fil-massa ta' ċelloli (*islets*) fil-frixa u l-kontenut ta' l-insulina u evita l-iżvilupp ta' ipergliċemija f' mudelli ta' annimali b'dijabete ta' tip 2. Rosiglitazone la stimola tnixxija ta' l-insulina mill-frixa u lanqas induċa ipogliċemija fil-firien u l-ġrieden. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (sustanza tat-tip para-hydroxy-sulphate) b'affinità għolja għas-sustanza umana PPAR γ solubbli, wera qawwa relattivament għolja f'analizi dwar it-tolleranza għall-glukożju fi ġrieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-ożservazzjoni għadha ma' għetx iċċarata għal kollox.

Fi provi kliniċi, l-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju ożservati b'rosiglitazone huma građwali fil-bidu b'evidenza ta' riduzzjoni kwazi massima fil-livell ta' glukożju fil-plażma meta l-pazjent ikun sajjem (FPG), wara bejn wieħed u iehor tmien ġimghat ta' terapija. It-titjib fil-kontroll glicemiku huwa assoċjat mat-tnaqqis fil-livell ta' glukożju meta l-pazjent ikun sajjem kif ukoll fil-livell wara l-ikel.

Rosiglitazone ġie assoċjat ma' żjieda fil-piż. Fi studji mekkanistiċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taħt il-ġilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkanizmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-cellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkanizmi ta' azzjoni differenti iżda kumplimentari, terapija b'rosiglitazone u metformin irriżultat f'effetti additivi fuq il-kontroll glicemiku f'pazjenti diabetiċi ta' tip 2.

Fi studji b'tul massimu ta' tlett snin, rosiglitazone mogħti darba jew darbtejn kuljum f'terapija orali doppja ma' metformin wassal għal titjib sostnut fil-kontroll glicemiku (FPG u HbA1c). Effett iktar inċiżiv ta' tnaqqis fil-glukożju ġie ożservat f'pazjenti smien. Studju finali għadu ma' ġiex konkluż fuq rosiglitazone u għalhekk il-benefiċċji fuq medda twila assoċjati ma' titjib fil-kontroll glicemiku ta' rosiglitazone għadhom ma' ġewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 ġimgha sar fuq 197 tifel u tifla (eta' bejn 10 u 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. Titjib fl-HbA1c mill-linja bażi kiseb statistika sinifikanti biss fil-grupp tal-metformin. Rosiglitazone ma wariex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' ġew innutati l-ebda problemi ta' sigurtà fit-tfal meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ma hemmx tagħrif dwar effikaċija u sigurtà f'pazjenti pedjatriċi.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) kienet prova klinika kkontrollata, double-blind, f'ħafna ċentri li damet sejra għal 4-6 snin (tul ta' żmien medju ta' 4 snin), fejn rosiglitazone b'doża ta' 4 sa 8 mg kuljum tqabbel ma' metformin (500 mg sa 2000 mg kuljum) u glibenclamide (2.5 sa 15 mg kuljum) f'4351 suġġett li qatt ma' ħadu din it-tip ta' mediċina u li kellhom dijanjosi reċenti (≤ 3 snin) ta' dijabete tat-tip 2. Trattament b'rosiglitazone naqqas b'mod sinifikanti ir-riskju li jintlahaq falliment tal-monoterapija (FPG >10.0 mmol/L) b'63% meta mqabbla ma' glibenclamide (HR 0.37, CI 0.30-0.45) u b'32% meta mqabbla ma' metformin (HR 0.68, CI 0.55-0.85) waqt l-andament ta' l-istudju (sa 72 xahar ta' trattament). Dan juri inċidenza kumulattiva ta' falliment ta' kura ta' 10.3% għal rosiglitazone, 14.8% għal metformin u 23.3% għal pazjenti ttrattati bi glibenclamide. Meta jitqies kollox, 43%, 47% u 42% tas-suġġetti fil-grupp ta' rosiglitazone, glibenclamide u metformin rispettivament, irtiraw minħabba raġunijiet barra falliment tal-monoterapija. L-impatt ta' dawn is-

sejbiet fuq l-andament tal-marda jew fuq l-effetti mikrovaskulari jew makrovaskulari għadhom ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li ġew osservati kienu konsistenti mal-profil ta' event i avversi għal kull trattament, li jinkludu żieda kontinwa fil-piż b'rosiglitazone. Dehret ukoll osservazzjoni oħra ta' inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fin-nisa fuq rosiglitazone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Il-prova RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) kien studju kbir (4,447 individwu), open-label, prospettiv u kkontrollat (medja ta' visti ta' wara 5.5 snin) fejn pazjenti b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollata sew b'metformin jew b'sulphonylurea kienu randomised biex iżidu rosiglitazone jew metformin jew sulphonylurea. It-tul medjan tad-dijabete f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 7 snin. L-*endpoint* primarju iġġudikat kien dħul l-isptar minhabba avvenimenti kardjovaskulari (inkluż dħul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb) jew mewt kardjovaskulari. Id-doži medja fit-tmiem tal-kura randomised huma muriġja fit-tabella li ġejja:

Kura Randomised †	Doża medja (SD) fit-tmiem tal-kura randomised
Rosiglitazone (SU jew metformin)	6.7 (1.9) mg
Sulphonylurea (metformin fl-sfond)	
Glimepiride*	3.6 (1.8) mg
Metformin (sulphonylurea fl-sfond)	1995.5 (682.6) mg

*Doži effettivi relattivi simili (i.e madwar nofs id-doża massima) għal sulphonylureas oħra (glibenclamide u glicazide).

† Pazjenti li hađu l-kura magħżula kif randomised flimkien mal-kura korretta fl-isfond u b'dejta li tista' tiġi evalwata.

Ma kienet osservata l-ebda differenza fin-numru ta' avvenimenti ta' l-*endpoint* primarja għal rosiglitazone (321/2220) kontra l-konroll attiv (323/2227) (HR 0.99, CI 0.85-1.16), li lahqet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità defnita minn qabel ta' 1.20 (nuqqas ta' inferjorità $p = 0.02$). HR u CI għall-*endpoints* sekondarji kruċjali kienu: mewt minn kull kawża (HR 0.86, CI 0.68-1.08), MACE (*Major Adverse Cardiac Events* - mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku akut, puplesija) (HR 0.93, CI 0.74-1.15), mewt kardjovaskulari (HR 0.84, CI 0.59-1.18), infart mijokardijaku akut (HR 1.14, CI 0.80-1.63) u puplesija (HR 0.72, CI 0.49-1.06). F'sotto studju wara 18-il xahar, terapija doppja b'rosiglitazone miżjud ma kienetx inferjuri għat-tahlita ta' sulphonylurea flimkien ma' metformin biex tnaqqas HbA1c. Fl-analiżi finali wara 5 snin, tnaqqis medju aġġustat mil-linja bażi f'HbA1c ta' 0.14% għall-pazjenti fuq rosiglitazone miżjud ma' metformin kontra żjieda ta' 0.17% għall-pazjenti li qed jiehdu sulphonylurea miżjud ma' metformin deher waqt kura b'terapija doppja kombinata randomised ($p < 0.0001$ għad-differenza tal-kura). Deher tnaqqis medju aġġustat f'HbA1c ta' 0.24% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu rosiglitazone miżjud ma' sulphonylurea, kontra tnaqqis f'HbA1c ta' 0.10% għall-pazjenti li kienu qed jiehdu metformin miżjud ma' sulphonylurea, ($p = 0.0083$ għad-differenza fil-kura). Kien hemm żjieda sinifikanti fl-insuffiċjenza tal-qalb (fatali u mhux fatali) (HR 2.10, CI 1.35-3.27) u fil-ksur fl-għadam (Proporzjon ta' Riskju 1.57, CI 1.26-1.97) fil-kura li kien fiha rosiglitazone meta mqabbel mal-konroll attiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Total ta' 564 pazjent irtiraw mill-*rosiglitazone* u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-*rosiglitazone* u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-*rosiglitazone* ta' wara.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, li jbaħxu kemm il-livell bażi u l-livell ta' wara l-ikel tal-glukożju fil-plażma. Ma jistimulax tnixxija ta' l-insulina u għalhekk ma jikkawzax ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tlett mekkanizmi:

- permezz ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-glukożju fil-fwied billi jzomm lura glukoneoġenesi u glajkoġenolizi
- fil-muskolu, billi jżid ftit is-sensitivit għall-insulina u b'hekk itejjeb l-assorbiment u l-użu periferali tal-glukożju.
- billi jittardja l-assorbiment intestinali tal-glukożju.

Metformin jistimola s-sintezi tal-glajkoġen intraċellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase

Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport ta' tipi speċifiċi ta' *membrane glucose transporters* (GLUT-1 u GLUT-4)

Fil-bniedem, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-gliċemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu lipidu. Dan intwera f'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kontrollati fuq żmien medju jew twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u livelli ta' trigliċeridi.

L-istudju każwali prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċji fuq medda twila ta' kontroll fuq il-glukożju fid-demm f'każi ta' dijabete ta' tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz eċċessiv ikkurati b'metformin wara li falliet id-dieta waħidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każi/1,000 snin ta' kura (*patient-years*)) imqabbel ma' dieta waħidha (43.3 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0023$, u mqabbel ma' gruppi ta' monoterapija kkombinata bis-sulphonylurea u l-insulina (40.1 każi/1,000 snin ta' kura), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' mwiet relatati mad-dijabete: metformin 7.5 każi/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 12.7 każi/1,000 snin ta' kura, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mwiet in generali: metformin 13.5 każi/1,000 snin ta' kura komparat ma' dieta waħidha 20.6 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.011$) u kkomparat ma' gruppi ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina kkombinati 18.9 każi/1,000 snin ta' kura ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjali: metformin 11-il każ/1,000 snin ta' kura, dieta waħidha 18-il każ/1,000 snin ta' kura ($p=0.01$).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

AVANDAMET

Assorbiment

L-ebda differenza statistikament sinifikanti ma giet osservata bejn il-karatteristiċi ta' assorbiment ta' rosiglitazone u metformin mill-pillola AVANDAMET u daww miġbura minn pilloli ta' rosiglitazone maleate u metformin hydrochloride, rispettivament.

L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-AUC ta' rosiglitazone jew metformin meta AVANDAMET gie amministrat lil voluntiera b'saħħithom. Wara l-ikel, C_{max} kien iktar baxx (22% rosiglitazone u 15% metformin) u t_{max} ittardjat (b'madwar 1.5 h rosiglitazone u 0.5 h metformin). Dan l-effett ta' l-ikel mhux ikkunsidrat klinikament sinifikanti.

L-istqarrijiet segwenti jirriflettu l-karatteristiċi farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' AVANDAMET.

Rosiglitazone

Assorbiment

Biodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali kemm ta' 4 mg kif ukoll ta' 8 mg hija ta' madwar 99%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rosiglitazone jilhq u l-oghla livell madwar siegħa wara li tittiehed id-doża. Konċentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wieh u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' doži terapewtiċi.

L-ogħti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-esponiment globali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u ttardjar fit- t_{max} (madwar 1.75 h) ġew osservati meta imqabbla ma' l-ogħti ta' doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti u għalhekk mhux neċessarju li rosiglitazone jiġi mogħti f'xi hin partikolari in relazzjoni ma' l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone mhux affetwat minn żiediet fil-pH gastriku.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' rosiglitazone hu madwar 141 f'volontiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini fil-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhux affetwat mill-koncentrazzjoni jew l-età. L-irbit mal-proteini tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (para-hydroxy-sulphate) huwa għoli ħafna (>99.99%).

Metaboliżmu

Il-metaboliżmu ta' rosiglitazone huwa estensiv mingħajr l-ebda parti minnu ma tiġi mneħħija intatta. Ir-rotot ewlenin ta' metaboliżmu huma *N-demethylation* u *hydroxylation*, segwiti permezz ta' konjugazzjoni bis-sulphate u glucuronic acid. Il-kontribut tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu (para-hydroxy-sulphate) fuq l-attività anti-iperqlikemika ġenerali ta' rosiglitazone għadu ma ġiex iċċarat għal kollox fil-bniedem u wieħed ma jistax jeskludi li l-prodott tal-metaboliżmu jista' jikkontribwixxi għal din l-attività. Madankollu, dan ma jkanqal l-ebda tħassib dwar is-sigurtà fil-konfront ta' popolazzjonijiet milquta jew speċjali għax ħsara fil-fwied hija kontra-indikata u studji kliniċi f'fażi III inkludew numru konsiderevoli ta' pazjenti anzjani u pazjenti bi ħsara fil-fwied ta' natura żgħira jew moderata.

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone huwa fil-bieċa l-kbir metabolizzat minn CYP2C8, b'kontribut żgħir minn CYP2C9.

Peress li m'hemmx inibizzjoni *in vitro* sinifikanti ta' CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 3A jew 4A ma' rosiglitazone, hemm probabbiltà żgħira ta' interazzjonijiet bażati fuq il-metaboliżmu ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi P450. Rosiglitazone wera inibizzjoni moderata ta' CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) u inibizzjoni baxxa ta' CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (ara sezzjoni 4.5). Meta ntuża warfarin fi studju ta' interazzjoni *in vitro*, ġie ndikat li rosiglitazone ma jgħamilx interazzjoni ma' sustrati *in vivo* ta' CYP2C9.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni totali tal-plażma minn rosiglitazone hija madwar 3 l/h u l-half-life għall-eliminazzjoni terminali ta' rosiglitazone hi madwar 3-4 h. M'hemmx l-ebda evidenza ta' akkumolu mhux mistenni ta' rosiglitazone wara l-ghoti ta' doża darba jew darbtejn kuljum. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija l-awrina bi kważi żewġ terzi tad-doża li tiġi eliminata permezz ta' din ir-rotta. Sadattant, eliminazzjoni ma' l-ippurgar tkopri madwar 25% tad-doża. L-ebda sustanza attiva intatta m'hi mneħħija fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-half-life terminali għar-radjuattività kienet madwar 130 h u dan jindika li l-eliminazzjoni tal-metaboli issir bil-mod ħafna. L-akkumolu ta' metaboli fil-plażma jkun mistenni meta d-doża tiġi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metaboliżmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa anticipat akkumolu ta' tmien darbiet iktar.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenza partikolari fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone bejn l-irġiel u n-nisa.

Anzjani: Minn gabra ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma nstabitx li taffetwa l-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone b'xi mod sinifikanti.

Tfal u adoloxxenti: Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni li kienet tinkludi 96 pazjent pedjatriku li l-età tagħhom kienet bejn l-10 u t-18-il sena u li kienu jiżnu bejn il-35 u l-178 kg implikat medja tixtieba ta' CL/F bejn it-tfal u l-adulti. CL/F dehret li donnha kienet indipendenti mill-età iżda żdiedet mal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika.

Indeboliment tal-fwied: f'pazjenti morda b'cirrozi b'indeboliment moderat (Child-Pugh B) tal-fwied, *unbound* C_{max} u AUC kienu darbtejn u 3 darbiet oghla minn f'suġġetti normali. Il-varjabilità bejn is-suġġetti kienet kbira b'differenza ta' 7 darbiet f'*unbound* AUC bejn pazjenti.

Insuffiċjenza tal-kliewi: M'hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosiglitazone f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliewi jew dijaliżi kronika.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5h. Biodisponibilità assoluta ta' pillola metformin tal-500 mg hi ta' madwar 50-60% f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-parti mhux assorbita irkuprata mill-ippurgar kienet ta' 20-30%.

Wara li jittiehed mill-ħalq, l-assorbiment ta' metformin ikun għadu mhux komplet. Huwa presunt li l-proċess farmakokinetiku ta' assorbiment ta' metformin mhux lineari. Fid-dożi u skemi ta' dużaġġ ta' metformin komuni, konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' l-istat fiss jintlaħqu bejn 24-48 siegħa wara u ġeneralment huma inqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi kontrollati, livelli massimi fil-plażma ta' metformin (C_{max}) ma qabżux l-4 µg/ml, anke b'dożi massimi.

L-ikel inaqqas il-livell u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara li tingħata doża ta' 850 mg, giet osservata konċentrazzjoni massima fil-plażma 40% iktar baxxa, tnaqqis ta' 25% f'AUC u titwil ta' 35 minuta biex il-konċentrazzjoni tal-plażma laħqet il-massimu. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma (*plasma Protein binding*) huwa negligibbli. Metformin jinqasam f'eritroċiti. Il-massimu tad-demmm huwa iktar baxx minn dak tal-plażma u jidher f'madwar l-istess hin. Probabbilment, iċ-ċelloli ħomor tad-demmm jirrappreżentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il- V_d medju varja bejn 63-276 l.

Metaboliżmu

Metformin jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-awrina. L-ebda metaboli ma ġew identifikati fil-bniedem.

Eliminazzjoni

Il-clearance mill-kliewi ta' metformin hija >400 ml/min u jindika li metformin hu eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tisfija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali jidher li hija ta' madwar 6.5 h. Meta jkun hemm indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, il-clearance tal-kliewi tonqos in proporzjon ma' dik tal-kreċatinina u għalhekk il-half-life ta' eliminazzjoni hija mtawla; dan iwassal għal żjieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Ma saru ebda studji fuq annimali bil-prodotti kombinati ta' AVANDAMET. It-tagħrif segwenti ġie skopert fi studji li saru b'rosiglitazone u metformin individwalment.

Rosiglitazone

Effetti mhux mixtieqa osservati fi studji fuq annimali b'relevanza possibbli għal użu kliniku huma kif ġej: Żjieda fil-volum ta' plazma akkumpanjat minn tnaqqis fil-parametri taċ-ċelloli ħomor u żjieda fil-piż tal-qalb. Żidiet fil-piż tal-fwied, plazma ALT (klieb biss) u tessuti xahmi kienu wkoll osservati. Effetti simili ġew osservati wkoll b'thiazolidinediones.

Fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, l-oġġetti ta' rosiglitazone lill-firien bejn in-nofs u l-aħħar tal-ġestazzjoni kienet assoċjata mal-mewt tal-fetu u żvilupp ritardjat tal-fetu. Barra minn hekk, rosiglitazone jostakola is-sintesi ta' l-oestradiol ta' l-ovarju u l-progesterone u baxxa l-livelli fil-plażma ta' dawn l-ormoni biex b'hekk wassal għal effetti fuq iċ-ċikli oestrus/menstruwal u fertilità (ara sezzjoni 4.4).

F'mudell ta' annimal ittestjat għal polipożi familjali adenomatuża (FAP), il-kura b'rosiglitazone b'doża 200 iktar mid-doża farmakoloġikament attiva żiedet il-multipliċità ta' tumur fil-kolon. Ir-

relevanza ta' dan il-fatt mhix maghrufa. Madankollu, *in vitro*, rosiglitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutaġeniku fiċ-ċelloli kanċeroġeni tal-kolon uman. Barra minn hekk, rosiglitazone ma kienx ġenotossiku f'serje ta' studji dwar ġenotossicità kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro* u ma hemm l-ebda evidenza ta' tumuri fil-kolon li tohroġ minn studji fuq rosiglitazone li saru tul il-ħajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ma jiżvela l-ebda periklu speċjali għall-bniedem ibbażat fuq studji konvenzjonali dwar farmakoloġija ta' sigurtà, tossicità f'dożi ripetuti, ġenotossicità, potenzjal kanċeroġenu u tossicità ta' riproduzzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate

Hypromellose (E464)

Microcrystalline cellulose (E460)

Lactose monohydrate

Povidone (E1201)

Magnesium stearate..

Rita tal-kisja:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Iron oxide red (E172)..

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji *blister* opaki (PVC/PVdC/aluminju). Pakki ta' 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) u 180 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex

TW8 9GS
Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/010-012

EU/1/03/258/014

EU/1/03/258/018

EU/1/03/258/022

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 t'Ottubru 2003

Data ta' l-aħhar tiġdid: 20 t'Ottubru 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-websajt ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B. KUNDIZZJONIJIET DWAR L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR L-UŻU BLA PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' farmakovigilanza

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jassigura li s-sistema ta' farmakovigilanza, kif deskritta f'verżjoni 7.2 ippreżentata fil-Module 1.8.1 ta' l-Applikazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq hija f'postha u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott ikun fis-suq.

Pjan ta' Immaniġġjar tar-Riskju

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jikkommetti li jwettaq l-istudji u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza ddettalja fil-Pjan ta' Farmakovigilanza kif miftiehem f'verżjoni 4 tal-Pjan għall-Immaniġġjar tar-Riskju (RMP) ippreżentat f'Module 1.8.2 ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kull aġġornament ta' l-RMP miftiehem mis-CHMP.

Skond il-Ġwida tas-CHMP fuq is-Sistemi għall-Immaniġġjar tar-Riskju għall-prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem, l-RMP aġġornata għandha tiġi sottomessa fl-istess hin mar-Rapport Perjodiku ta' l-Aġġornament għas-Sigurtà (PSUR).

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jkun sottomess

- Meta tkun irċevuta informazzjoni ġdida li tista' tagħmel impatt fuq l-Ispesifikazzjonijiet ta' Sigurtà kurrenti, il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew attivitajiet ta' tnaqqis ta' riskju.
- F'60 ġurnata sa meta jrid tintlaħaq mira importanti (farmakovigilanza jew tnaqqis ta' riskju)
- Fuq talba ta' l-EMA.

PSUR

Wara t-tigdid ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jissottometti PSUR kull sena sakemm jiġi deċiż mod ieħor mis-CHMP.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)
(MA JINKLUDIX PAKKETTI MULTIPLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 1 mg/500 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg ta' rosiglitazone (b'hala maleate) u 500 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola
56 pillola
112 pillola
360 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tieghek
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL- LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UZU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 1mg/500mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)
PAKKETTI MULTIPLI BISS (3x112 PILLOLI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 1 mg/500 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HC1

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg ta' rosiglitazone (b'hala maleate) u 500 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 3 pakketti li kull wiehed minnhom fih 112 pinnola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tieghek
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/015

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 1mg/500mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA (BLA KAXXA BLU)
PAKKETTI MULTIPLI BISS (112 PILLOLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 1 mg/500 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg ta' rosiglitazone (bħala maleate) u 500 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112 pillola
Parti minn pakkett multiplu li fih 3 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 112 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/015

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 1mg/500mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI (BLISTER)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 1 mg/500 mg pilloli
rosiglitazone/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ
--

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)
(MA JINKLUDIX PAKKETTI MULTIPLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/500 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' rosiglitazone (bħala maleate) u 500 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola
56 pillola
112 pillola
360 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 2mg/500mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)
- PAKKETTI MULTIPLI BISS (3x112) PILLOLI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/500 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HC1

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' rosiglitazone (b'hala maleate) u 500 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 3 pakketti li kull wiehed minnhom fih 112 pinnola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tieghek
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ
--

EU/1/03/258/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 2mg/500mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA (BLA KAXXA BLU)
- PAKKETTI MULTIPLI BISS (3x112 PILLOLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/500 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' rosiglitazone (bħala maleate) u 500 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112 pillola
Parti minn pakkett multiplu li fih 3 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 112 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ
--

EU/1/03/258/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 2mg/500mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI (BLISTER)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AVANDAMET 2 mg/500 mg pilloli
rosiglitazone/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)
(MA JINKLUDIX PAKKETTI MULTIPLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HC1

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' rosiglitazone (b'hala maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14 pillola
28 pillola
56 pillola
180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tieghek
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/007 14 pillola
EU/1/03/258/008 28 pillola
EU/1/03/258/009 156 pillola
EU/1/03/258/021 180 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UZU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 2mg/1000mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)

- PAKKETTI MULTIPLI BISS (2x56 PILLOLI IMGEŻWRIN FI PLASTIK TRASPARENTI)

- PAKKETTI MULTIPLI BISS (3x56 PILLOLI IPPAKKJATI F'KAXXA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' rosiglitazone (bħala maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 2 pakketti li kull wiehied minnhom fih 56 pinnola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fih 3 pakketti li kull wiehied minnhom fih 56 pinnola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/013 56 pillola parti minn pakkett multiplu b'112 pilloli
EU/1/03/258/017 56 pillola parti minn pakkett multiplu b'168 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 2mg/1000mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA (BLA KAXXA BLU)
- PAKKETTI MULTIPLI BISS (56 PILLOLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HC1

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' rosiglitazone (b'hala maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola
Parti minn pakkett multiplu li fih 2 pakketti, li kull wiehed minnhom fih 56 pillola miksija b'rita

56 pillola
Parti minn pakkett multiplu li fih 3 pakketti, li kull wiehed minnhom fih 56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/013, 56 pilloli, parti minn pakkett multiplu b'112 pillola
EU/1/03/258/017, 56 pilloli, parti minn pakkett multiplu b'168 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 2mg/1000mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI (BLISTER)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AVANDAMET 2 mg/1000 mg pilloli
rosiglitazone/metformin HC1

2. ISEM TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)
(MA JINKLUDIX PAKKETTI MULTIPLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HC1

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 4 mg ta' rosiglitazone (b'hala maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14 pillola
28 pillola
56 pillola
180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tieghek
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UZU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 4mg/1000mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA (B'KAXXA BLU)

- PAKKETTI MULTIPLI BISS (2x56 PILLOLI IMGEŻWRIN FI PLASTIK TRASPARENTI)

- PAKKETTI MULTIPLI BISS (3x56 PILLOLI IPPAKKJATI F'KAXXA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 4 mg ta' rosiglitazone (bħala maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 2 pakketti li kull wiehed minnhom fih 56 pinnola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fih 3 pakketti li kull wiehed minnhom fih 56 pinnola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/014, 56 pillola, parti minn pakkett multiplu b'112 pillola
EU/1/03/258/018, 56 pillola, parti minn pakkett multiplu b'168 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 4mg/1000mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA (BLA KAXXA BLU)
- PAKKETTI MULTIPLI BISS (56 PILLOLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 4 mg ta' rosiglitazone (bħala maleate) u 1000 mg metformin hydrochloride

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattosju, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola
Parti minn pakkett multiplu li fih 2 pakketti, li kull wiehed minnhom fih 56 pillola miksija b'rita

56 pillola
Parti minn pakkett multiplu li fih 3 pakketti, li kull wiehed minnhom fih 56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq
Uża biss kif preskritt mit-tabib tiegħek
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/258/014, 56 pillola, parti minn pakkett multiplu b'112 pillola
EU/1/03/258/018, 56 pillola, parti minn pakkett multiplu b'168 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

avandamet 4mg/1000mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI (BISTERS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AVANDAMET 4 mg/1000 mg pilloli
rosiglitazone/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

AVANDAMET, 1mg/500mg pilloli miksijin b'rita
AVANDAMET, 2mg/500mg pilloli miksijin b'rita
AVANDAMET, 2mg/1000mg pilloli miksijin b'rita
AVANDAMET, 4mg/1000mg pilloli miksijin b'rita
rosiglitazone/metformin HCl

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- **Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.**
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx taghaddiha lil persuni ohra. Tista' taghmilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bhal tieghek.
- **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek**

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Avandamet u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Avandamet
3. Kif għandek tiehu Avandamet
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Avandamet
6. Aktar taghrif

1. X'INHU AVANDAMET U GHALXIEX JINTUŻA

Il-pilloli ta' Avandamet huma kumbinazzjoni ta' żewġ medicini differenti li jisimhom *rosiglitazone* u *metformin*. Dawn iż-żewġ medicini jintużaw biex jikkuraw **dijabete mellitus tat-tip 2**.

Nies li jbatu minn dijabete mellitus tat-tip-2 jew ma jagħmlux biżżejjed insulina (ormon li jikkontrolla il-livelli ta' zokkor fid-demm), jew ma jirrispondux normalment għall-insulina li jagħmel għisimhom. Rosiglitazone u metformin jahdmu flimkien biex għisek juża ahjar l-insulina li jipproduci, u dan jghin biex inaqqsu z-zokkor fid-demm tieghek għal livell normali. Avandamet jista' jintuża wahdu jew ma' sulphonylurea, medicina ohra għad-dijabete.

2. QABEL MA TIEHU AVANDAMET

Biex tghin fl-imaniġġjar tad-dijabete tieghek, huwa mportanti li ssegwi kull parir ta' dieta jew stil ta' hajja minghand it-tabib tieghek kif ukoll tiehu Avandamet.

Tiehux AVANDAMET:

- **jekk inti allergiku** (*tbati minn sensitività eċċessiva*) għal rosiglitazone u metformin jew xi wiehed mill-ingredjenti l-ohra ta' Avandamet (*imniżżlin f'Sezzjoni 6*)
- **jekk kellek attakk f'qalbek jew angina severa**, li qed tkun ikkurata l-isptar
- **jekk għandek insufficjenza tal-qalb**, jew qatt kellek insufficjenza tal-qalb fil-passat
- **jekk għandek diffikultajiet biex tiehu n-nifs**
- **jekk għandek mard tal-fwied**
- **jekk tixrob alkohol b'mod eċċessiv** - jekk tixrob hafna regoralment, jew jekk ikollok okkazzjonijiet fejn tixrob hafna (*binge drinking*)
- **jekk kellek ketoacidozi dijabetika** (kumplikazzjoni tad-dijabete li tikkawża telf kbir fil-piż, dardir jew rimettar)
- **jekk għandek mard fil-kliewi**
- **jekk inti disidratat hafna jew għandek infezzjoni severa** (*ara 'Waqt li qed tiehu Avandamet it-tabib tieghek għandu bżonn ikun jaf' aktar 'il quddiem f'Sezzjoni 2*)

- jekk ser tiehu tip **X-Ray** li jinvolvi injezzjoni bil-kulur. (ara 'Waqf li qed tiehu Avandamet it-tabib tiegħek għandu bżonn ikun jaf' aktar 'il quddiem f'Sezzjoni 2)
 - jekk qed tredda (ara 'Tqala u treddigh' aktar 'il quddiem f'Sezzjoni 2)
- ➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplikaw għalik. Tiehux Avandamet.**

Oqghod attent hafna b'Avandamet

Avandamet m'huwiex rakkomandat għal nies taht it-18-il sena, għax m'humwiex magħrufa is-sigurta' u l-effikaċja.

Jekk inti ġejt idjanjostikat b'angina (uġigh fis-sider), jew mard arterjali periferali (tnaqqis fiċ-ċirkulazzjoni tad-demem fis-saqajn).

➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek, għax Avandamet jista' jkun ma jghoddx għalik.**

Kundizzjonijiet li għandek toqghod attent għalihom

Avandamet u mediċini ohra għad-dijabete jistgħu iġagħlu xi kundizzjonijiet eżistenti imorru għall-aġar, jew jikkawżaw effetti mhux mixtieqa serji. Għandek toqghod attent għal ċerti sintomi waqt li tkun qed tiehu Avandamet, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi problemi. Ara 'Kundizzjonijiet li hemm bżonn toqghod attent għalihom' f'Sezzjoni 4.

Tista' terġa' tibda l-ovulazzjoni

Nisa li huma infertili minhabba xi kundizzjoni li taffettwa l-ovarji tagħhom (bhal *Sindromu Poliċestiku ta' l-Ovarji*), jistgħu jerġgħu jibdwu jowulaw meta jibdwu jiehdu Avandamet. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni adattata biex tevita l-possibilita' ta' tqala mhux pjanata (ara 'Waqf li qed tiehu Avandamet it-tabib tiegħek għandu bżonn ikun jaf' aktar 'il quddiem f'Sezzjoni 2)

Tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-kliewi tiegħek

Il-kliewi tiegħek għandhom jiġu ċċekkjati darba fis-sena – aktar spiss jekk għandek aktar minn 65 sena, jew jekk il-funzjoni tal-kliewi tiegħek hija viċin li tkun abnormali.

Waqf li tkun qed tiehu Avandamet it-tabib tiegħek għandu bżonn ikun jaf:

- **jekk tiġi disidratat** – per eżempju, wara rimettar, dijarrea jew deni qawwi. Dawn jistgħu iwasslu għal telf qawwi ta' ilma (*deidratazzjoni*). Kellem lit-tabib tiegħek, għax hemm mnejn ikollok bżonn tieqaf tiehu Avandamet għal xi żmien qasir.
- **jekk tkun se tagħmel operazzjoni taht loppju ġenerali.** It-tabib tiegħek itik parir biex tieqaf tiehu Avandamet mill-anqas għal 48 siegħa qabel u wara l-operazzjoni.
- **jekk tkun se tagħmel X-ray b'injezzjoni tal-kulur.** It-tabib tiegħek itik parir biex tieqaf tiehu Avandamet qabel l-X-ray u għal 48 siegħa wara li tiehdu. It-tabib jiċċekkja il-funzjoni tal-kliewi tiegħek qabel terġa' tibda l-kura.

Meta tiehu mediċini ohra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini ohra, jekk haadt xi mediċini riċentement, jew jekk tibda tiehu xi ġodda. Dan jinkludi mediċini erbali u mediċini ohra li tkun xtrajt mingħajr riċetta.

Ċerti mediċini għandhom speċjalment aktar possibilita' li jaffettwaw l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek:

- steroidi (li jintużaw biex jikkuraw **fjammazzjonijiet**) bhal prednisolone jew dexamethasone
- agonisti beta-2 (li jintużaw biex jikkuraw **l-ażma**), bhal salbutamol u salmeterol
- dijuretiċi (li jintużaw biex **inehhu l-ilma**), bhal furosemide jew indapamide
- inibituri ACE (li jintużaw biex jikkuraw **pressjoni għolja**), bhal enalapril u captopril
- gemfibrozil (li jintuża biex **ibaxxu l-kolesterol**)
- rifampicin (li jintuża jikkura **t-tuberkulozi** u nfezzjonijiet ohra)

- cimetidine (li jintuża biex inaqqas **l-aċtu fl-istonku**)

➔ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar jekk tkun qed tiehu xi wiehed minn dawn.** Ikun iċċekkjat il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek u d-doża tiegħek ta' Avandamet jista' jkun hemm bżonn li tinbidel.

Tqala u Treddigh

- **Avandamet m'huwiex rakkomandat waqt it-tqala.** Jekk inti tqila jew tista' tkun tqila, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Avandamet.

- **Treddghax** waqt li tkun qed tiehu Avandamet. L-ingredjenti jistghu jghaddu fil-halib tas-sider u għalhekk jistghu jagħmlu l-hsara lit-tarbija tiegħek.

.Sewqan u thaddim ta' magni:

Din il-medicina m'għandiex ikollha effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Avandamet fiha l-lattożju

Il-pilloli ta' Avandamet fihom ammonti żgħir ta' lattożju. Pazjenti li għandhom intolleranza għal-lattożju jew bi problemi rari ta' intolleranza għall-galattożju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-lattożju-galattożju, **m'għandhomx jiehdu din il-medicina.**

3. KIF GHANDEK TIEHU AVANDAMET

Dejjem għandek tiehu il-pilloli ta' Avandamet eżatt skond ma jkun qallek it-tabib tiegħek. Tiehux aktar mid-doża rakkomandata. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix żgur.

Kemm tiehu

Id-doża tal-bidu tas-soltu hija ta' pillola kombinata (2mg ta' rosiglitazone u 1000mg ta' metformin), darbtejn kuljum, filghodu u filghaxija. (Tista' wkoll tiehu din id-doża bħala żewġ pilloli ta' 1mg/500mg, darbtejn kuljum.)

Wara xi 8 ġimgħat it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iżidlek id-doża. Id-doża massima hija ta' 4mg ta' rosiglitazone u 1000mg ta' metformin, mehuda darbtejn kuljum. (Tista' wkoll tiehu din id-doża bħala żewġ 2mg/500mg, darbtejn kuljum.)

Kif tittiehed

Ibla' l-pilloli bi ftit ilma.

Huwa aħjar jekk tiehu Avandamet ma' l-ikel, jew eżatt wara l-ikel. Dan jgħin biex inaqqas xi problemi bl-istonku tiegħek (li jinkludu indigestjoni, dardir, rimettar u dijarrea).

Hu l-pilloli tiegħek madwar l-istess hin kuljum u segwi kull parir dijetitiku li jkun tak it-tabib tiegħek.

Jekk tiehu aktar Avandamet milli jmissek

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, ikkuntatja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

Jekk tinsa tiehu Avandamet

Tiehux pilloli żejda biex tpatti għal doża li tkun tliet. Hu biss id-doża tiegħek li jmiss fil-hin tas-soltu.

Tieqafx tiehu Avandamet

Hu Avandamet sakemm jirrikmandalek it-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tiehu Avandamet, iz-zokkor fid-demm tiegħek ma jkunx ikkontrollat, u tista' tkun ma tiflahx. Kellem lit-tabib tiegħek jekk trid tieqaf.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Avandamet jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Kondizzjonijiet li ghandek bzonn toqghod ghasa ghalihom

Reazzjonijiet allergici : Dawn huma rari hafna f'nies li jiehu Avandamet. Jinkludu sinjali bhal :

- raxx intella u bil-hakk (*hives*)
- nefha, xi kultant tal-wicċ jew tal-halq (*angioedema*), li tikkawza diffikulta' fin-nifs
- kollass

→ **Ikkuntatja tabib immedjatament** jekk ikollox xi wiehed minn dawn is-sintomi. **Ieqaf iehu Avandamet**

Acidozi lattika : Żieda fil-livell ta' acidu lattiku fid-demm (*acidozi lattika*) hija effett sekondarju rari hafna ta' metformin. Din taffettwa l-aktar spiss nies li ghandhom mard tal-kliewi sever. Sintomi ta' acidozi lattika jinkludu:

- nifs mghaġġel
 - thoss il-kesha
 - ugiġh fl-istonku, dardir u rimettar.
- **Ikkuntatja tabib immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi. **Ieqaf iehu Avandamet.**

Ritenzjoni ta' fluwidu u falliment tal-qalb : Avandamet jista' jgiegħlek iżżomm l-ilma (*ritenzjoni ta' fluwidu*) li twassal għal nefha u żieda fil-piż. Fluwidu żejjed fil-ġisem jista' jagħmel xi problemi diġa' eżistenti tal-qalb aghar jew iwassal għal falliment tal-qalb. Dan huwa aktar possibli jekk inti diġa' tkun qed tiehu medicini ohra għad-dijabete tiegħek (bhal insulina), jekk għanded problemi bil-kliewi, jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena. **Iċċekkja l-piż tiegħek regolarment; jekk iżid b'mod rapidu, għid lit-tabib tiegħek.** Sintomi ta' falliment tal-qalb jinkludu:

- qtigħ ta' nifs, tqum bil-qtigħ ta' nifs bil-lejl
- tghejja malajr wara attivita' fisika hafifa bhal mixi
- żieda rapida fil-piż tiegħek
- eghkiesi jew riglejn minfuha

→ **Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi – jew għall-ewwel darba jew jekk imorru għall-agħar.

Zokkor baxx fid-demm (*ipoglicemija*) : Jekk qed tiehu Avandamet ma' medicini ohra għad-dijabete, huwa aktar possibli li z-zokkor fid-demm tiegħek jinżel taht il-livell normali. Sintomi bikrin ta' zokkor baxx fid-demm huma:

- roghda, għaraq, iħossok hażin
- nervożità, palpitazzjonijiet
- ġuħ

Is-severita' tista' żżid, u twassal għal konfużżjoni u telf ta' sensi.

→ **Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi. Id-doża tal-medicini tiegħek jista' jkollha bzonn titnaqqas.

Problemi fil-fwied: Qabel ma tibda' tiehu Avandamet jittiehidlek kampjun tad-demm biex tiċċekkja il-funzjoni tal-fwied tiegħek. Dan l-iċċekkjar jista' jkun ripetut f'intervalli. Dawn jistghu ikunu sinjali ta' problemi fil-fwied:

- dardir u rimettar
- ugiġh fl-istonku (*addomenu*)
- nuqqas ta' aptit
- awrina kulur skur

→ **Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Problemi fl-ghajnejn: Nefha fir-retina fuq in-naħa ta' wara ta' l-ghajn li tista' tikkawza vista mċajpra (*edema makulari*) tista' tkun problema għal nies bid-dijabete. Ġraw kazi ta' edema makulari godda jew li marru għall-agħar f'okkazzjonijiet rari f'nies li jkunu fuq Avandamet u medicini simili.

→ **Iddiskuti mat-tabib tieghek** kull inkwiet dwar il-vista tieghek.

Ksur fl-ghadam: Jista' jkun hemm ksur fl-ghadam f'nies bid-dijabete. Il-possibilitajiet li jigri dan jista' jkun aktar gholi f'persuni, speċjalment nisa, li ilhom jieħdu rosigitazone għal aktar minn sena. L-aktar ksur komuni huma fis-saqajn, fl-idejn u fid-dirghajn.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda kull 10 :

- ugiġh fl-istonku, thossok imqalla (*dardir*), rimettar, dijarrea u nuqqas ta' aptit.

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- ugiġh fis-sider (*angina*)
- ksur ta' għadam
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli fid-demm (anemija)
- zidiet żgħar tal-kolesterol fid-demm, zieda fl-ammont ta' xahmijiet fid-demm.
- żjieda fil-piż, żjieda fl-aptit
- sturdamenti
- stitikezza
- zokkor aktar baxx fid-demm minn normal (*ipoglikemja*)
- nefħa (*edema*) minhabba ritenzjoni ta' ilma
- toghma ta' metal fil-halq

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw sa wieħed 1 minn kull 1000 persuna

- fluwidu fil-pulmun (*edema pulmonari*) li tikkawża qtugħ ta' nifs
- falliment tal-qalb
- nefħa fir-retina fuq wara ta' l-ghajn (*edema makulari*)
- il-fwied ma jiffunzjonax tajjeb kemm imissu (*zieda fl-enżimi tal-fwied*)

Effetti sekondarji rari hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent 1 minn kull 10,000 persuna

- reazzjonijiet allergiċi
- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- tnaqqis fl-ammont ta' vitamina B₁₂ fid-demm
- zieda rapida u eċċessiva fil-piż ikkawżata minn ritenzjoni ta' fluwidu
- zieda fl-aċidu laktiku fid-demm

Jekk ikollok xi effetti mhux mixtieqa

→ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek** jekk xi wieħed minn dawn l-effetti mhux mixtieqa hawn fuq isir sever jew itik il-problemi, jew jekk tinnota xi effetti mhux mixtieqa mhux imsemmija f'dan il-fuljett.

5. KIF TAHŻEN AVANDAMET

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Avandamet wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Jekk għandek xi pilloli li m'għandekx bżonn, tagħmilhomx fl-ilma tad-drenagg jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek kif għandek tarmi pilloli li m'għandekx bżonn. Dan jgħin biex tipprotegi l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih AVANDAMET

Is-sustanzi attivi huma rosiglitazone u metformin. Il-pilloli ta' Avandamet jġu f' dozi differenti. Kull pillola fiha jew: 1mg rosiglitazone u 500mg metformin; 2mg rosiglitazone u 500mg metformin; 2mg rosiglitazone u 1000mg metformin jew 4mg rosiglitazone u 1000mg metformin.

Is-sustanzi l-oħra huma: sodium starch glycollate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, povidone (E1210), magnesium stearate, hypromellose (E464), titanium dioxide (171), macrogol, iron oxide yellow jew red (E172).

Id-dehra ta' AVANDAMET u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli ta' Avandamet 1mg/500mg huma sofor u mmarkati b' "gsk" fuq naħa waħda u "1/500" fuq l-oħra.

Il-pilloli ta' Avandamet 2mg/500mg huma roża, mmarkati b' "gsk" fuq naħa u "2/500" fuq l-oħra. Dawn id-dozi issibhom f' pakki blister li fihom 28, 56, 112, 3x112 jew 360 pillola miksijin b' rita.

Il-pilloli ta' Avandamet 2mg/1000mg huma sofor, immarkati "gsk" fuq naħa waħda u "2/1000" fuq l-oħra.

Il-pilloli ta' Avandamet 4mg/1000mg huma roża, immarkati "gsk" fuq naħa waħda u "4/1000" fuq l-oħra.

Dawn id-dozi issibhom f' pakki blister li fihom 28, 56, 112, 3x112 jew 360 pillola miksijin b' rita.

Mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jew id-dozi tal-pilloli kollha jistgħu ikunu disponibbli fil-pajjiż tiegħek.

Id-Dententur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Renju Unit.

Manifattur: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spanja.

Għall kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dententur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' [Xahar] 2008.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati