

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AVANDIA 2 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha rosiglitazone maleate li jikkorrispondi ghal 2 mg ta' rosiglitazone.

Sustanza mhux attiva

Fih lattosju (bejn wiehed u iehor 108 mg)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli roża miksija b'rita li għandhom il-marka "GSK" imħaffra fuq naħa waħda u "2" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rosiglitazone hu indikat fit-trattament tad-dialbete mellitus tat-tip 2,;

bħala **monoterapija**

- fil-pazjenti (b'mod partikolari dawk li għandhom piż żejjed) li mhumiex ikkontrollati biżżejjed bid-dieta u bl-eżerċizzju u li għalihom il-metformin m'huwiex adattat minhabba kontra-indikazzjoni jew intolleranza

bħala **terapija orali doppja** ma'

- metformin, fil-pazjenti (b'mod partikolari dawk li għandhom piż żejjed) li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja l-ogħla doża ttollerata ta' monoterapija b'metformin
- sulphonylurea, f'dawk il-pazjenti biss li juru intolleranza għall metformin jew għall-dawk li għalihom il-metformin huwa kontra-indikat, u li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja monoterapija b'sulphonylurea

bħala **terapija orali trippla** flimkien ma'

- metformin u sulphonylurea, fil-pazjenti (b'mod partikolari dawk li għandhom piż żejjed) li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja terapija orali doppja (aera sezzjoni 4.4).

4.2 Posoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'rosiglitazone generalment tinbeda b'4 mg kuljum. Din id-doża tista' tiżdied għal 8 mg kuljum wara tmien gimgħat jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glikimiku. Fil-pazjenti li jingħataw rosiglitazone flimkien ma sulphonylurea, zjieda fid-doża ta' rosiglitazone għal 8mg kuljum għandha ssir b'kawtela wara li ssir evalwazzjoni klinika xierqa li teżamina kemm il-pazjent għandu ir-riskju li jiżviluppa reazzjonijiet mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mar-retenzjoni tal-fluwidu (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Rosiglitazone jista' jingħata darba jew darbtejn kuljum.

Rosiglitazone jista' jittiehed ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Anzjani (ara sezzjoni 4.4 Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb)

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament tad-doża għall-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4 Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb)

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa jew moderata. It-tagħrif li jeżisti dwar pazjenti b'insuffiċjenza renali qawwija (eliminazzjoni ta' kreatinina < 30 ml/min) hija limitata u għalhekk rosiglitazone għandu jintuża bl-attenzjoni f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Rosiglitazone m'għandux jintuża fil-pazjenti bi ħsara epatika.

Tfal u adolexxenti

Ma jeżisti l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' rosiglitazone fil-pazjenti ta' taht l-10 snin, Għat-tfal ta' bejn l-10 u s-17-il sena, hemm tagħdrif limitat dwar rosiglitazone bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). It-tagħrif disponibbli ma jsostnix l-effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika u għalhekk tali użu m'huwix rakkomandat

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

L-użu ta' rosiglitazone hu kontra-indikat fil-pazjenti li għandhom:

- sensittività eċċessiva magħrufa għar-rosiglitazone jew għal xi sustanzi mhux attivi tal-pillola, jew

insuffiċjenza tal-qalb jew storja ta' insuffiċjenza tal-qalb (NYHA klassijiet I sa IV)

- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI) (ara sezzjoni 4.4)
- indeboliment epatiku,
- ketoacidożi fid-dijabete jew stat ta' qabel koma fid-dijabete.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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-pazjenti kollha, speċjalment dawk li qed jiehdu t-trattament flimkien ma' l-insulina jew sulphonylurea, dawk li għandhom ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb u dawk b'rizerva 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. Huwa rakkomandat li jiżdied il-monitoraġġ tal-pazjent jekk rosiglitazone jintuża flimkien ma' metformin u l-insulina. Rosiglitazone għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrapurata ukoll b'mod aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza tal-qalb; edima u insuffiċjenza tal-qalb kienu rrapurtati wkoll b'mod aktar frekwenti fl-anzjani, u f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. Pazjenti ta' fuq il-75 sena għandhom jiġu trattati b'kawtela minhabba l-esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs u r-rosiglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-tehid flimkien ta' dawn jista' jżid ir-riskju ta' edima.

Ghoti flimkien ma' l-insulina

Incidenza oghla ta' insufficjenza tal-qalb giet osservata fi provi klinici meta rosigitazone jintuza flimkien ma' l-insulina. L-insulina u rosigitazone huma t-tnejn assoċjati ma' retenzjoni ta' fluwidu, meta dawn jittiehdu flimkien hemm riskju oghla ta' edima u riskju oghla ta' mard iskemiku tal-qalb. L-insulina għandha tiġi miżjuda ma' terapija stabbilita b'rosigitazone f'każijiet eċċezzjonali biss u waqt superviżjoni mill-qrib.

Iskemja Mijokardijaka

Analizi retrospettiva ta' dejta minn 42 studju kliniku fuq perijodu qasir miġbura f'daqqa tindika li kura b'rosigitazone tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti mijokardijaki iskemici. Madankollu, globalment id-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' iskemja 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. Għalhekk, bħala prekawzjoni, l-użu ta' rosigitazone m'huwiekk 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 klinici kkontrollati b'rosigitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' insufficjenza tal-qalb f'dawn il-pazjenti, rosigitazone 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

Kien hemm rapporti rari ta' funzjoni hażina epatoċellulari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara s-sezzjoni 4.8). Teżisti esperjenza limitata b'rosigitazone 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'AVANDIA fil-pazjenti kollha u perijodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. Terapija b'rosigitazone m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'linja bażi ta' enzimi tal-fwied għolja (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi hjiel iehor ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT jiżdiedu għal >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal waqt terapija b'rosigitazone, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu rivalutati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' l-ALT jibqgħu >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw funzjoni hażina epatika, li jistgħu jinkludu dardir bla spjegazzjoni, remettar, uġigh ta' żaqq, ghejja, anoreksja u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkati. Id-deċiżjoni jekk il-pazjent ikompli it-terapija b'rosigitazone għandha tkun iggwidata b'ġudizzju kliniku skond valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tiġi nnotata s-suffeġra, din it-terapija għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-ghajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' bidu ta' edima 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 rrappurtaw edima periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosigitazone u l-edima makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edima 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 fil-każ ta' użu flimkien ma' l-insulina. Għalhekk wiehed għandu jzomm għajnejh fuq il-piż, minhabba li dan l-effett jista' jkun kawżat mir-retenzjoni ta' fluwidu, li tista' tkun assoċjata ma' l-insufficjenza tal-qalb.

Anemija

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

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu rosiglitazone f'terapija flimkien ma' sulphonylurea jew ma' l-insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun hemm bżonn ta' iżjed monitoraġġ tal-pazjent u ta' tnaqqis fid-doża tal-medicina li qed tittiehed flimkien ma' rosiglitazone.

Terapija orali trippla

L-użu ta' rosiglitazone f'terapija orali trippla, flimkien ma' metformin u sulphonylurea, jista' jkun assoċjat ma' riskji oġhla ta' retenzjoni tal-fluwidu w insuffiċjenza tal-qalb, kif ukoll ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ aktar ta' spiss tal-pazjent huwa rrakommandat u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' sulphonylurea. Id-deċiżjoni li tinbeda terapija orali trippla għandha tinkludi l-konsiderazzjoni li l-pazjent jaqleb fuq l-insulina.

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 fid-dirġajn 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.

Ohrajn

Nisa ta' qabel il-menopawsa rċeview rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji qabel l-użu kliniku wrew xi żbilanċi ormonali (ara s-sezzjoni 5.3), ma gew innotati l-ebda effetti mhux mixtieqa sinifikanti assoċjati ma' problemi mestruwali. Bħala konsegwenza ta' titjib fis-sensittività għall-insulina, il-bidu mill-ġdid ta' l-ovulazzjoni jista' jseħh fil-pazjenti fejn din kienet waqfet minhabba reżistenza għall-insulina. Il-pazjenti għandhom ikunu jafu dwar ir-riskju ta' tqala u jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk tinqabad tqila t-trattament għandu jitwaqqaf (ara s-sezzjoni 4.6).

Rosiglitazone għandu jintuża b'attenzjoni fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali qawwija (eliminazzjoni ta' kreatinina < 30 ml kull minuta).

Rosiglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin) Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' rosiglitazone skond il-pożoloġija rakkommandata jew tibdil fit-trattament dijabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

Rosiglitazone fin il-lattożju u għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza għall-galtożju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew meta l-ġisem ma jassorbix sew il-glukożju/galtożju.

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

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone jiġi metabolizzat l-aktar mis-CYP2C8, is-CYP2C9 hija rotta minuri biss.

L-ġhoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irriżulta f'żjeda doppja ta' konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjeda 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 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 tizdied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Mhux mistenni li jkun hemm effetti mhux mixtieqa klinikament rilevanti b'sustrati tas-CYP2C9.

Meta rosiglitazone ġie mogħti flimkien ma' l-aġenti anti-diabetiċi orali metformin, glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti. It-teħid moderat ta' l-alkohol ma' rosiglitazone m'għandux effett fuq il-kontroll tal-livell taz- zokkor fid-demm

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

4.6 Tqala u Treddiegh

Ġie rrapportat li rosiglitazone jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. Ma hemmx biżżejjed tagħrif mill-użu ta' rosiglitazone f'nisa tqal. Studji fuq bhejjem urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Rosiglitazone m'għandux jintuża waqt tqala.

Rosiglitazone instab fil-halib tal-bhejjem taht esperiment. Mhux magħruf jekk it-treddiegh iwassalx biex it-tarbija tkun esposta għall-prodott mediċinali. Għalhekk rosiglitazone m'għandux jintuża f'nisa li qed ireddeghu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDIA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew biex thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull tip ta' 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 ta' r-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 $\geq 1/100$; $< 1/10$; u mhux komuni $\geq 1/1,000$, $< 1/100$.

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

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

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi skond it-tip ta' terapija			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika				
anemija	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
lewkopenja			Komuni	
tromboċitopenja			Komuni	
granuloċitopenja				Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigilċeridemija	Komuni		Komuni	
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		Mhux komuni	
ipogliċemija		Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Mard tas-sistema nervuża				
sturdament*		Komuni	Komuni	
Ugħigh ta' ras*				Komuni
Mard tal-qalb				
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni	Komuni
Iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali				
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue				
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	Komuni	
Ugħigh fil-muskoli*				Komuni
Mard ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
edima	Komuni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna

RSG –Monoterapija b'rosiglitazone; RSG + MET - Rosiglitazone flimkien ma' metformin; RSG + SU - Rosiglitazone flimkien ma' sulphonylurea; RSG + MET + SU - Rosiglitazone flimkien ma' metformin u sulphonylurea

*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 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 tjeib fis-studji fit-tul. Ġeneralment, 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%. Barra dan, 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 u placebo flimkien, 1.53% [*hazard ratio* (HR) 1.30 (95% *confidence interval* (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone gie miżjud f'pazjenti stabbiliti fuq insulina u f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu nitrates minhabba mard iskemiku tal-qalb maghruf. 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-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 dħul 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 aġenti orali anti-dijabetici approvati 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'hijex 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 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 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. Il-frekwenzi huma definiti bħala rari >1/10,000, <1/1000 u rari ħafna <1/10,000 inkluz rapporti iżolati.

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

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	
edima makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edima 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 ħsara fil-funzjoni taċ-celloli tal-fwied kienu rappurtati. F'każi rari hafna kienu rappurtati ukoll mwiet.

4.9 Doża eċċessiva

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

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. Rosiglitazone jintrabat hafna mal-proteini u ma' jitneħhiex permezz ta' dijalizi tad-demm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini orali li jbaxxu l-glukożju fid-demm, thiazolidinediones, Kodiċi ATC: A10 BG 02

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

Taghrif pre-kliniku

L-attività anti-iperglicemika ta' rosiglitazone giet muriġa 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' celloli (*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-frien 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 grieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni għadha ma' gietx iċċarata għal kollox.

Provi kliniċi

L-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju osservati b'rosiglitazone huma gradwali fil-bidu b'evidenza ta' riduzzjoni kważi massima fil-livell ta' glukożju fil-plażma meta l-pazjent ikun sajjem (FPG), wara bejn wiehied u ieħor tmien gimgħat 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 mekkaniċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taht il-gilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkaniżmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-ċellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkaniżmi ta' azzjoni differenti iżda kumplimentari, terapija orali doppja b'rosiglitazone flimkien ma' sulphonylurea jew metformin irrizulta f'effetti addittivi 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 inċiziv ta' tnaqqis fil-glukożju gie osservat 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' għewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 gimgħa sar fuq 197 tifel u tifla (eta' bejn 10 u 17-il sena) b'diabetu tat-tip 2. Titjib fl-HbA1c mill-linja bażi kiseb statistika sinifikanti biss fil-grupp tal-metformin. Rosiglitazone ma' weriex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' għew innutati l-ebda problemi ta' sigurtà fit-tfal meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'diabetu 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 sugġett li qatt ma' kienet din it-tip ta' mediċina u li kellhom dijanjosi reċenti (≤ 3 snin) ta' diabetu tat-tip 2. Trattament b'rosiglitazone naqqas b'mod sinifikanti ir-riskju li jintlaħaq 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-sugġetti 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' għewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li għew 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'diabetu tat-tip 2 mhux ikkontrollata sew b'metformin jew b'sulphonylurea kienu randomised biex iżidu rosiglitazone jew metformin jew sulphonylurea. It-tul medjan tad-diabetu 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-dożi medja fit-tmiem tal-kura randomised huma murija 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 ohra (glibenclamide u glicazide).

† Pazjenti li ħadu l-kura magħżula kif randomised flimkien mal-kura korretta fl-isfond u b'deġta 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 laqgħet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità definita 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-taħlita ta' sulphonylurea flimkien ma' metformin biex tnaqqas HbA1c. Fl-analiżi finali wara 5 snin, tnaqqis medju agġustat 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 agġustat 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-ghadam (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-visti kardjovaskulari ta' wara, li ammontaw għal 12.3% tal-pazjenti b'rosiglitazone u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-visti ta' wara u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-visti ta' wara.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali ta' 4 kif ukoll ta' 8 mg hija madwar 99%. Il-konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma jilhqgħu l-ogħla livell madwar siegħa wara li tingħata d-doża. Konċentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wieħed u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' doži terapewtiċi.

L-ghoti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-espożizzjoni totali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u dewmien fit- t_{max} (ca. 1.75 h) ġew innotati meta mqabbla ma' l-ghoti tad-doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti, u għalhekk m'hemm x hteġġa li tagħti rosiglitazone f'xi hin partikolari skond l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone m'huwiex affettwat b'żidiet fil-pH ta' l-istonku.

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' rosiglitazone huwa madwar 14-il litru fil-voluntiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini tal-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhuwiex influwenzat mill-konċentrazzjoni jew mill-età. L-irbit mal-proteini tal-metabolit prinċipali (sulfat para-idrossidu) hu għoli hafna (>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 ewleni tal-metaboliżmu (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-metaboliżmu 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' fażi 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-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-ġħoti ta' doża darba jew darbtejn kuljum. Ir-rotta ewlenija ta' tnehhija hija l-awrina bi kwazi 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 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 tiġi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metaboliżmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa antiċipat akkumolu ta' tmien darbiet iktar.

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

Tfal u adoloxxenti: Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni li kienet tinkludi 96 pazjent pedjatriku li l-età tagħhom kienet bejn 1-10 u 11-18-il sena u li kienu jiżnu bejn 11-35 u 11-178 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-kliwi: M'hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-proċessi farmakokinetiċi ta' rosigitazone f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliwi jew dijaliżi kronika.

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

Effetti mhux mixtieqa osservati fi studji fuq annimali b'relevanza possibbli għal użu kliniku huma kif ġej: Żjeda fil-volum ta' plazma akkumpanjat minn tnaqqis fil-parametri taċ-ċelloli homor u żjeda 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'thiazolidinedione.

Fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, l-ogħti ta' rosigitazone lill-firien bejn in-nofs u l-aħħar tal-ġestazzjoni kienet assoċjata mal-mewt tal-fetu u żvilupp ritardjat tal-fetu. Barra minn hekk, rosigitazone jostakola is-sintesi ta' l-oestradiol ta' l-ovarju u l-progesterone u baxxa l-livelli fil-plazma 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 polipozi familjali adenomatuża (FAP), il-kura b'rosigitazone b'doża 200 iktar mid-doża farmakoloġikament attiva żiedet il-multipliċità ta' tumur fil-kolon. Ir-relevanza ta' dan il-fatt mhix magħrufa. Madankollu, *in vitro*, rosigitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutageniku fiċ-ċelloli kanċeroġeni tal-kolon uman. Barra minn hekk, rosigitazone 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 tohrog minn studji fuq rosigitazone li saru tul il-ħajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate (Type A)
hypromellose
microcrystalline cellulose
lactose monohydrate
magnesium stearate.

Rita tal-kisja (Opadry pink OY-L-24802):
Hypromellose 6cP
Titanium dioxide E171
Macrogol 3000
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate
Iron oxide red E172.

6.2 Inkompattibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

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

Pakketti b'folji *blister* opaki (PVC/ aluminju). 56, 112, 168 jew 180 pilloli miksijin b'rita jew 56 pillola miksijin b'rita, pakkett ta' dozi individwali

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għali-skopijiet kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

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

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Lulju 2000

Data ta' l-aħħar tiġdid: 11 ta' Lulju 2005

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.ema.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 4 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha rosiglitazone maleate li jikkorrispondi għal 4mg ta' rosiglitazone.

Sustanza mhux attiva

Fih lattosju (bejn wiehed u iehor 105 mg)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli orangjo miksija b'rita li għandhom il-marka "GSK" imħaffra fuq naħa waħda u "2" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rosiglitazone hu indikat fit-trattament tad-dialbete mellitus tat-tip 2:

bħala **monoterapija**

- fil-pazjenti (b'mod partikolari dawk li għandhom piż żejjed) li mhumiex ikkontrollati biżżejjed bid-dieta u bl-eżerċizzju u li għalihom il-metformin m'huwiex adattat minhabba kontra-indikazzjoni jew intolleranza

bħala **terapija orali doppja** ma'

- metformin, fil-pazjenti (b'mod partikolari dawk li għandhom piż żejjed) li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja l-ogħla doża ttollerata ta' monoterapija b'metformin
- sulphonylurea, f'dawk il-pazjenti biss li juru intolleranza għall metformin jew għall-dawk li għalihom il-metformin huwa kontra-indikat, u li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja monoterapija b'sulphonylurea

bħala **terapija orali trippla** flimkien ma'

- metformin u sulphonylurea, fil-pazjenti (b'mod partikolari dawk li għandhom piż żejjed) li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja terapija orali doppja (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Posoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'rosiglitazone generalment tinbeda b'4 mg kuljum. Din id-doża tista' tiżdied għal 8 mg kuljum wara tmien ġimgħat jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glikimiku. Fil-pazjenti li jingħataw rosiglitazone flimkien ma sulphonylurea, zjieda fid-doża ta' rosiglitazone għal 8mg kuljum għandha ssir b'kawtela wara li ssir evalwazzjoni klinika xierqa li teżamina kemm il-pazjent għandu ir-riskju li jiżviluppa reazzjonijiet mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mar-retenzjoni tal-fluwidu (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Rosiglitazone jista' jingħata darba jew darbtejn kuljum.

Rosiglitazone jista' jittiehed ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Anzjani (ara sezzjoni 4.4 Retenzjoni ta' fluwidu u insufficjenza tal-qalb)

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament tad-doża għall-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4 Retenzjoni ta' fluwidu u insufficjenza tal-qalb)

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament tad-doża għall-pazjenti b'insufficjenza renali hafifa jew moderata. It-tagħrif li jeżisti dwar pazjenti b'insufficjenza renali qawwija (eliminazzjoni ta' kreatinina < 30 ml/min) hija limitata u għalhekk rosiglitazone għandu jintuża bl-attenzjoni f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Rosiglitazone m'għandux jintuża fil-pazjenti bi ħsara epatika.

Tfal u adolexxenti

Ma jeżisti l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' rosiglitazone fil-pazjenti ta' taht l-10 snin, Għat-tfal ta' bejn l-10 u s-17-il sena, hemm tagħdrif limitat dwar rosiglitazone bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). It-tagħrif disponibbli ma jsostnix l-effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika u għalhekk tali użu m'huwix rakkomandat

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

L-użu ta' rosiglitazone hu kontra-indikat fil-pazjenti li għandhom:

- sensittività eċċessiva magħrufa għar-rosiglitazone jew għal xi sustanzi mhux attivi tal-pillola, jew

insufficjenza tal-qalb jew storja ta' insufficjenza tal-qalb (NYHA klassijiet I sa IV)

- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI) (ara sezzjoni 4.4)
- indeboliment epatiku
- ketoacidozi fid-dijabete jew stat ta' qabel koma fid-dijabete.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Retenzjoni ta' fluwidu u insufficjenza tal-qalb

Thiazolidinediones jistgħu iwasslu għal retenzjoni ta' fluwidu u din tista' tharrax jew tipprovoka sinjali jew sintomi ta' insufficjenza 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-pazjenti kollha, speċjalment dawk li qed jiehdu t-trattament flimkien ma' l-insulina jew sulphonylurea, dawk li għandhom ir-riskju ta' insufficjenza tal-qalb u dawk b'rizerva 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 insufficjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat li jiżdied il-monitoraġġ tal-pazjent jekk rosiglitazone jintuża flimkien ma' metformin u l-insulina. Rosiglitazone għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Insufficjenza tal-qalb kienet irrapurata ukoll b'mod aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' insufficjenza tal-qalb; edima u insufficjenza tal-qalb kienu rrapurtati wkoll b'mod aktar frekwenti fl-anzjani, u f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. Pazjenti ta' fuq il-75 sena għandhom jiġu trattati b'kawtela minhabba l-esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs u r-rosiglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-tehdid flimkien ta' dawn jista' jżid ir-riskju ta' edima.

Ghoti flimkien ma' l-insulina

Inċidenza oghla ta' insuffiċjenza tal-qalb giet osservata fi provi kliniċi meta rosigitazone jintuża flimkien ma' l-insulina. L-insulina u rosigitazone huma t-tnejn assoċjati ma' retenzjoni ta' fluwidu, meta dawn jittiehdu flimkien hemm riskju oghla ta' edima u riskju oghla ta' mard iskemiku tal-qalb. L-insulina għandha tiġi miżjuda ma' terapija stabbilita b'rosigitazone f'każijiet eċċezzjonali biss u waqt superviżjoni mill-qrib.

Iskemja Mijokardijaka

Analizi retrospettiva ta' dejta minn 42 studju kliniku fuq perijodu qasir miġbura f'daqqa tindika li kura b'rosigitazone tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti mijokardijaci iskemici. 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' rosigitazone 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'rosigitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb f'dawn il-pazjenti, rosigitazone 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

Kien hemm rapporti rari ta' funzjoni hażina epatoċellulari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara s-sezzjoni 4.8). Teżisti esperjenza limitata b'rosigitazone 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'AVANDIA fil-pazjenti kollha u perjodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. Terapija b'rosigitazone m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'linja bażi ta' enzimi tal-fwied għolja (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal), jew b'xi hjiel iehor ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT jiżdiedu għal >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal waqt terapija b'rosigitazone, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu rivalutati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' l-ALT jibqgħu >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw funzjoni hażina epatika, li jistgħu jinkludu dardir bla spjegazzjoni, remettar, uġigh ta' żaqq, ghejja, anoreksja u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati. Id-deċiżjoni jekk il-pazjent ikompli it-terapija b'rosigitazone għandha tkun iggwidata b'ġudizzju kliniku skond valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tiġi nnotata s-suffeġra, din it-terapija għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-ghajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' bidu ta' edima makulari tad-dijabete b'tnaqqis fl-akutezza fil-vista jew li din tmur għall-agħar wara li jittiehdu t-thiazolidinediones, inkluż ir-rosigitazone. Hawn minn dawn il-pazjenti rappurtaw edima periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosigitazone u l-edima makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edima 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'rosigitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatat mad-doża, li kienet akbar fil-każ ta' użu flimkien ma' l-insulina. Għalhekk wiehed għandu jzomm għajnejh fuq il-piż, minhabba li dan l-effett jista' jkun kawżat mir-retenzjoni ta' fluwidu, li tista' tkun assoċjata ma' l-insuffiċjenza tal-qalb.

Anemija

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

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu rosiglitazone f'terapija flimkien ma' sulphonylurea jew ma' l-insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun hemm bżonn ta' iżjed monitoraġġ tal-pazjent u ta' tnaqqis fid-doża tal-medicina li qed tittiehed flimkien ma' rosiglitazone.

Terapija orali trippla

L-użu ta' rosiglitazone f'terapija orali trippla, flimkien ma' metformin u sulphonylurea, jista' jkun assoċjat ma' riskji oġġla ta' retenzjoni tal-fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb, kif ukoll ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ aktar ta' spiss tal-pazjent huwa rrakkomandat u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' sulphonylurea. Id-deċiżjoni li tinbeda terapija orali trippla għandha tinkludi l-konsiderazzjoni li l-pazjent jaqleb fuq l-insulina.

Mard ta' l-ghadam

Studji fit-tul juru inċidenza akbar ta' ksur fl-ghadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jiehdu rosiglitazone (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-ksur sehhet 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 jiehdu rosiglitazone.

Ohrajn

Nisa ta' qabel il-menopawsa rċeview rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji qabel l-użu kliniku wrew xi żbilanċi ormonali (ara s-sezzjoni 5.3), ma ġew innotati l-ebda effetti mhux mixtieqa sinifikanti assoċjati ma' problemi mestruwali. Bħala konsegwenza ta' titjib fis-sensittività għall-insulina, il-bidu mill-ġdid ta' l-ovulazzjoni jista' jsehh fil-pazjenti fejn din kienet waqfet minhabba reżistenza għall-insulina. Il-pazjenti għandhom ikunu jafu dwar ir-riskju ta' tqala u jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk tinqabad tqila t-trattament għandu jitwaqqaf (ara s-sezzjoni 4.6).

Rosiglitazone għandu jintuża b'attenzjoni fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali qawwija (eliminazzjoni ta' kreatinina < 30 ml kull minuta).

Rosiglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin). Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' rosiglitazone skond il-pożoloġija rakkomandata jew tibdil fit-trattament diabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

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

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

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone jiġi metabolizzat l-aktar mis-CYP2C8, is-CYP2C9 hija rotta minuri biss.

L-ġhoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irriżulta f'żjeda doppja ta' konċentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjeda ta' riskju ta' reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu mad-doża, jista' jkun mehtieg 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 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 ikollha tiżdied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Mhux mistenni li jkun hemm effetti mhux mixtieqa klinikament rilevanti b'sustrati tas-CYP2C9.

Meta rosigitazone ġie mogħti flimkien ma' l-aġenti anti-diabetiċi orali metformin, glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti. It-tehid moderat ta' l-alkohol ma' rosigitazone m'għandux effett fuq il-kontroll tal-livell taz- zokkor fid- demm

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

4.6 Tqala u Treddiegh

Ġie rrapportat li rosigitazone jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. Ma hemmx biżżejjed tagħrif mill-użu ta' rosigitazone f'nisa tqal. Studji fuq bhejjem urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Rosigitazone m'għandux jintuża waqt tqala.

Rosigitazone instab fil-halib tal-bhejjem taħt esperiment. Mhux magħruf jekk it-treddigh iwassalx biex it-tarbija tkun esposta għall-prodott mediċinali. Għalhekk rosigitazone m'għandux jintuża f'nisa li qed ireddeghu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDIA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew biex thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull tip ta' terapija huma elenkati hawn taħt 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 ta' r-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 $\geq 1/100$; $< 1/100$; u mhux komuni $\geq 1/1,000$, $< 1/100$.

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'rosigitazone. F'kull klassi tas-sistemi u l-organi, effetti mhux mixtieqa għal monoterapija b'rosigitazone huma ppreżentati fit-tabella f'ordni ta' tnaqqis fil-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa jidhru skond ordni ta' tnaqqis fis-serjeta' tal-każ.

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

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi skond it-tip ta' terapija			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika				
anemija	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
lewkopenja			Komuni	
tromboċitopenja			Komuni	
granuloċitopenja				Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigilċeridemija	Komuni		Komuni	
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		Mhux komuni	
ipogliċemija		Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Mard tas-sistema nervuża				
sturdament*		Komuni	Komuni	
Ugħigh ta' ras*				Komuni
Mard tal-qalb				
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni	Komuni
Iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali				
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue				
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	Komuni	
Ugħigh fil-muskoli*				Komuni
Mard ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
edima	Komuni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna

RSG –Monoterapija b'rosiglitazone; RSG + MET - Rosiglitazone flimkien ma' metformin; RSG + SU - Rosiglitazone flimkien ma' sulphonylurea; RSG + MET + SU - Rosiglitazone flimkien ma' metformin u sulphonylurea

*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 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 tjeib fis-studji fit-tul. Ġeneralment, 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%. Barra dan, 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 u placebo flimkien, 1.53% [*hazard ratio* (HR) 1.30 (95% *confidence interval* (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone gie miżjud 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 dħul 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 aġenti orali anti-dijabetici attivi jew placebo, ma kkonfermawx jew eskcludew ir-riskju potenzjali ta' iskemija kardijaka. Matulhom 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 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 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. Il-frekwenzi huma definiti bħala rari >1/10,000, <1/1000 u rari ħafna <1/10,000 inkluz rapporti iżolati.

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

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	
edima makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edima 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

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.

4.9 Doża eċċessiva

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

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. Rosiglitazone jintrabat hafna mal-proteini u ma' jitneħhiex permezz ta' dijalizi tad-demm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini orali li jbaxxu l-glukożju fid-demm, thiazolidinediones, Kodiċi ATC: A10 BG 02

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

Taghrif pre-kliniku

L-attività anti-ipergliċemika ta' rosiglitazone giet murija f'numru ta' mudelli ta' annimali b'dijabete tat-tip 2. Barra minn hekk, rosiglitazone ippreserva l-funzjoni taċ-ċellula 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' analiżi dwar it-tolleranza għall-glukożju fi grieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni għadha ma' gietx iċċarata għal kollox.

Provi kliniċi

L-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju osservati 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 wieħed u ieħor tmien gimgħat 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 mekkaniċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taht il-gilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkaniżmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-ċellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkaniżmi ta' azzjoni differenti iżda kumplementari, terapija orali doppja b'rosiglitazone flimkien ma' sulphonylurea jew metformin irriżulta f'effetti addittivi 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 gie osservat f'pazjenti smien. Studju finali għadu ma' għiex konkluz fuq rosiglitazone u għalhekk il-benefiċċji fuq medda twila assoċjati ma' titjib fil-kontroll glicemiku ta' rosiglitazone għadhom ma' għewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 gimgħa 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' weriex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' għew 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 qat ma' hadu 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 jintlaħaq 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' għewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li għew 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 (inkluz dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-

qalb) jew mewt kardjovaskulari. Id-doži medja fit-tmiem tal-kura randomised huma murija 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 ohra (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 laqgħet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità definita 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 agġustat 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 agġustat 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-visti kardjovaskulari ta' wara, li ammontaw għal 12.3% tal-pazjenti b'rosiglitazone u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-visti ta' wara u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-visti ta' wara.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali ta' 4 kif ukoll ta' 8 mg hija madwar 99%. Il-koncentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma jilhqgħu l-ogħla livell madwar siegħa wara li tingħata d-doża. Koncentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wiehed u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' doži terapewtiċi.

L-għoti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-espożizzjoni totali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u dewmien fit- t_{max} (ca. 1.75 h) ġew innotati meta mqabbla ma' l-għoti tad-doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti, u għalhekk m'hemm x htiġa li tagħti rosiglitazone f'xi hin partikolari skond l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone m'humiex affettwat b'żidiet fil-pH ta' l-istonku.

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' rosiglitazone huwa madwar 14-il litru fil-voluntiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini tal-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhuwiex influwenzat mill-koncentrazzjoni jew mill-età. L-irbit mal-proteini tal-metabolit prinċipali (sulfat para-idrossidu) hu għoli hafna (>99.99%).

Metaboliżmu

Il-metaboliżmu ta' rosiglitazone huwa estensiv minghajr l-ebda parti minnu ma tiġi mnehhija intatta. Ir-rotta ewleni 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 wiehed 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 hsara fil-fwied hija kontra-indikata u studji kliniċi f'fażi 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-metaboliżmu ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi P450. Rosiglitazone wera inibizzjoni moderata ta' CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) u inibizzjoni baxxa ta' CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *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 tiġi 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 tiġi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metaboliżmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa antiċipat 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'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-aħhar stadju ta' mard tal-kliwi jew dijaliżi kronika.

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

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, plażma 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-ogħti 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 polipozi 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 magħrufa. Madankollu, *in vitro*, rosiglitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutageniku 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 tohrog minn studji fuq rosiglitazone li saru tul il-hajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate (Type A)
hypromellose
microcrystalline cellulose
lactose monohydrate
magnesium stearate.

Rita tal-kisja (Opadry orangjo OY-L-23028):

Hypromellose 6cP
Titanium dioxide E171
Macrogol 3000
Purified talc
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate
Iron oxide red E172
Iron oxide yellow E172.

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

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

Pakketti b'folji *blister* opaki (PVC/aluminju). 7, 28, 56, 84, 90 jew 112 pilloli miksijin b'rita jew 56 pillola miksijin b'rita, pakkett ta' doži individwali

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

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

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Lulju 2000

Data ta' l-aħħar tiġdid: 11 ta' Lulju 2005

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 MEDIĊINALI

AVANDIA 8 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha rosiglitazone maleate li jikkorrispondi għal 8 mg ta' rosiglitazone.

Sustanza mhux attiva

Fih lattosju (bejn wiehied u iehor 209 mg)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli roża miksija b'rita li għandhom il-marka "GSK" imħaffra fuq naħa waħda u "8" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rosiglitazone hu indikat fit-trattament tad-dialbete mellitus tat-tip 2:

bħala **monoterapija**

- fil-pazjenti (b'mod partikolari daww li għandhom piż żejjed) li mhumiex ikkontrollati biżżejjed bid-dieta u bl-eżerċizzju u li għalihom il-metformin m'huwiex adattat minhabba kontra-indikazzjoni jew intolleranza

bħala **terapija orali doppja** ma'

- metformin, fil-pazjenti (b'mod partikolari daww li għandhom piż żejjed) li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja l-ogħla doża ttollerata ta' monoterapija b'metformin
- sulphonylurea, f'daww il-pazjenti biss li juru intolleranza għall metformin jew għall-daww li għalihom il-metformin huwa kontra-indikat, u li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja monoterapija b'sulphonylurea

bħala **terapija orali trippla** flimkien ma'

- metformin u sulphonylurea, fil-pazjenti (b'mod partikolari daww li għandhom piż żejjed) li m'għandhomx kontroll glikimiku suffiċjenti minkejja terapija orali doppja (aera sezzjoni 4.4).

4.2 Posoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'rosiglitazone generalment tinbeda b'4 mg kuljum. Din id-doża tista' tiżdied għal 8 mg kuljum wara tmien ġimgħat jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glikimiku. Fil-pazjenti li jingħataw rosiglitazone flimkien ma sulphonylurea, zjieda fid-doża ta' rosiglitazone għal 8mg kuljum għandha ssir b'kawtela wara li ssir evalwazzjoni klinika xierqa li teżamina kemm il-pazjent għandu ir-riskju li jiżviluppa reazzjonijiet mhux mixtieqa li għandhom x'jaqsmu mar-retenzjoni tal-fluwidu (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Rosiglitazone jista' jingħata darba jew darbtejn kuljum.

Rosiglitazone jista' jittiehed ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Anzjani (ara sezzjoni 4.4 Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb)
Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament tad-doża għall-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4 Retenzjoni ta' fluwidu u insuffiċjenza tal-qalb)
Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa jew moderata. It-tagħrif li jeżisti dwar pazjenti b'insuffiċjenza renali qawwija (eliminazzjoni ta' kreatinina < 30 ml/min) hija limitata u għalhekk rosiglitazone għandu jintuża bl-attenzjoni f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied
Rosiglitazone m'għandux jintuża fil-pazjenti bi ħsara epatika.

Tfal u adolexxenti

Ma jeżisti l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' rosiglitazone fil-pazjenti ta' taht l-10 snin, Għat-tfal ta' bejn l-10 u s-17-il sena, hemm tagħdrif limitat dwar rosiglitazone bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). It-tagħrif disponibbli ma jsostnix l-effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika u għalhekk tali użu m'huwiex rakkomandat

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

L-użu ta' rosiglitazone hu kontra-indikat fil-pazjenti li għandhom:

- sensittività eċċessiva magħrufa għar-rosiglitazone jew għal xi sustanzi mhux attivi tal-pillola, jew

insuffiċjenza tal-qalb jew storja ta' insuffiċjenza tal-qalb (NYHA klassijiet I sa IV)

- Sindromu Koronarju Akut (angina instabbli, NSTEMI u STEMI) (ara sezzjoni 4.4)
- indeboliment epatiku
- ketoacidożi fid-dijabete jew stat ta' qabel koma fid-dijabete.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

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-pazjenti kollha, speċjalment dawk li qed jiehdu t-trattament flimkien ma' l-insulina jew sulphonylurea, dawk li għandhom ir-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. Huwa rakkomandat li jiżdied il-monitoraġġ tal-pazjent jekk rosiglitazone jintuża flimkien ma' metformin u l-insulina. Rosiglitazone għandu jitwaqqaf fil-każ ta' xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrapurata ukoll b'mod aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza tal-qalb; edima u insuffiċjenza tal-qalb kienu rrapurtati wkoll b'mod aktar frekwenti fl-anzjani, u f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. Pazjenti ta' fuq il-75 sena għandhom jiġu trattati b'kawtela minhabba l-esperjenza limitata f'dan il-grupp ta' pazjenti. Billi l-NSAIDs u r-rosiglitazone huma assoċjati mar-ritenzjoni tal-fluwidu, it-tehid flimkien ta' dawn jista' jżid ir-riskju ta' edima.

Ghoti flimkien ma' l-insulina

Incidenza oghla ta' insufficjenza tal-qalb giet osservata fi provi klinici meta rosiglitazone jintuza flimkien ma' l-insulina. L-insulina u rosiglitazone huma t-tnejn assoċjati ma' retenzjoni ta' fluwidu, meta dawn jittiehdu flimkien hemm riskju oghla ta' edima u riskju oghla ta' mard iskemiku tal-qalb. L-insulina għandha tiġi miżjuda ma' terapija stabbilita b'rosiglitazone f'każijiet eċċezzjonali biss u waqt superviżjoni mill-qrib.

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 mijokardijaci iskemici. Madankollu, globalment id-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' iskemja kardijaka mhux konklussiva (ara sezzjoni 4.8). Hemm informazzjoni limitata minn studji klinici f'pazjenti b'mard iskemiku mijokardijaku 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 klinici kkontrollati b'rosiglitazone. Minhabba l-potenzjal ta' żvilupp ta' insufficjenza 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

Kien hemm rapporti rari ta' funzjoni hażina epatoċellulari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara s-sezzjoni 4.8). Teżisti esperjenza limitata b'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'AVANDIA fil-pazjenti kollha u perijodikament wara fuq bażi ta' ġudizzju kliniku. Terapija b'rosiglitazone m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'linja bażi ta' enzimi tal-fwied għolja (ALT >2.5 darba l-limitu ta' fuq tan-normal) jew b'xi hjiel iehor ta' mard tal-fwied. Jekk il-livelli ta' l-ALT jiżdiedu għal >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal waqt terapija b'rosiglitazone, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu rivalutati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' l-ALT jibqgħu >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw funzjoni hażina epatika, li jistgħu jinkludu dardir bla spjegazzjoni, remettar, uġigh ta' żaqq, ghejja, anoreksja u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati. Id-deċiżjoni jekk il-pazjent ikompli it-terapija b'rosiglitazone għandha tkun iggwidata b'ġudizzju kliniku skond valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tiġi nnotata s-suffeġra, din it-terapija għandha titwaqqaf.

Mard ta' l-ghajnejn

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' bidu ta' edima makulari tad-dijabete b'naqqis fl-akutezza fil-vista jew li din tmur għall-agħar wara li jittiehdu t-thiazolidinediones, inkluż ir-rosglitazone. Hawn minn dawn il-pazjenti rrappurtaw edima periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn ir-rosglitazone u l-edima makulari imma min jippreskrivi dan il-prodott għandu jkun avżat bil-possibiltà ta' edima 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'rosiglitazone kien hemm evidenza ta' żjieda fil-piż relatat mad-doża, li kienet akbar fil-każ ta' użu flimkien ma' l-insulina. Għalhekk wiehed għandu jzomm għajnejh fuq il-piż, minhabba li dan l-effett jista' jkun kawżat mir-retenzjoni ta' fluwidu, li tista' tkun assoċjata ma' l-insufficjenza tal-qalb.

Anemija

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

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu rosiglitazone f'terapija flimkien ma' sulphonylurea jew ma' l-insulina jista' jkollhom ir-riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża. Jista' jkun hemm bżonn ta' iżjed monitoraġġ tal-pazjent u ta' tnaqqis fid-doża tal-medicina li qed tittiehed flimkien ma' rosiglitazone.

Terapija orali trippla

L-użu ta' rosiglitazone f'terapija orali trippla, flimkien ma' metformin u sulphonylurea, jista' jkun assoċjat ma' riskji oghla ta' retenzjoni tal-fluwidu w insuffiċjenza tal-qalb, kif ukoll ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ aktar ta' spiss tal-pazjent huwa rrakommandat u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' sulphonylurea. Id-deċiżjoni li tinbeda terapija orali trippla għandha tinkludi l-konsiderazzjoni li l-pazjent jaqleb fuq l-insulina.

Mard ta' l-għadam

Studji fit-tul juru inċidenza akbar ta' ksur fl-għadam fil-pazjenti, speċjalment pazjenti nisa, li jkunu qed jiehdur rosiglitazone (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-ksur sehhiet fid-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 jiehdur rosiglitazone.

Ohrajn

Nisa ta' qabel il-menopawsa rċeview rosiglitazone waqt studji kliniċi. Għalkemm studji qabel l-użu kliniku wrew xi żbilanċi ormonali (ara s-sezzjoni 5.3), ma gew innotati l-ebda effetti mhux mixtieqa sinifikanti assoċjati ma' problemi mestruwali. Bħala konsegwenza ta' titjib fis-sensittività għall-insulina, il-bidu mill-ġdid ta' l-ovulazzjoni jista' jsehh fil-pazjenti fejn din kienet waqfet minhabba reżistenza għall-insulina. Il-pazjenti għandhom ikunu jafu dwar ir-riskju ta' tqala u jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk tinqabad tqila t-trattament għandu jitwaqqaf (ara s-sezzjoni 4.6).

Rosiglitazone għandu jintuża b'attenzjoni fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali qawwija (eliminazzjoni ta' kreatinina < 30 ml kull minuta).

Rosiglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt li jkun jittiehed flimkien ma' impedituri CYP2C8 (e.ż. gemfibrozil) jew *inducers* (e.ż. rifampicin) Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku. L-aġġustament tad-doża ta' rosiglitazone skond il-pożoloġija rakkommandata jew tibdil fit-trattament diabetiku għandu jiġi kkunsidrat.

Rosiglitazone fin il-lattożju u għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza għall-galtożju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew meta l-ġisem ma jassorbix sew il-glukożju/galtożju.

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

Studji *in vitro* juru li rosiglitazone jiġi metabolizzat l-aktar mis-CYP2C8, is-CYP2C9 hija rotta minuri biss.

L-ghoti flimkien ta' rosiglitazone ma' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8) irriżulta f'żjeda doppja ta' koncentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Billi jeżisti l-potenzjal ta' żjeda ta' riskju ta' reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu mad-doża, jista' jkun mehtieg 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 fi tnaqqis ta' 66% fil-koncentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma. Ma jistax jiġi eskluż li *inducers* ohra (e.ż.

phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) jistghu wkoll ikollhom effett fuq l-esponiment għal rosiglitazone. Jista' jkun li d-doża ta' rosiglitazone ikollha tizdied. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ b'attenzjoni tal-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.4).

Mhux mistenni li jkun hemm effetti mhux mixtieqa klinikament rilevanti b'sustrati tas-CYP2C9.

Meta rosiglitazone ġie mogħti flimkien ma' l-aġenti anti-diabetiċi orali metformin, glibenclamide u acarbose ma' rriżultax li kien hemm xi interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti. It-teħid moderat ta' l-alkohol ma' rosiglitazone m'għandux effett fuq il-kontroll tal-livell taz- zokkor fid-demm

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

4.6 Tqala u Treddiegh

Ġie rrapportat li rosiglitazone jgħaddi mill-plaċenta umana u kien hemm traċċi tiegħu fit-tessuti tal-fetu. Ma hemmx biżżejjed tagħrif mill-użu ta' rosiglitazone f'nisa tqal. Studji fuq bhejjem urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Rosiglitazone m'għandux jintuża waqt tqala.

Rosiglitazone instab fil-halib tal-bhejjem taħt esperiment. Mhux magħruf jekk it-treddiegh iwassalx biex it-tarbija tkun esposta għall-prodott mediċinali. Għalhekk rosiglitazone m'għandux jintuża f'nisa li qed ireddeghu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AVANDIA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew biex thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tagħrif minn provi kliniċi

Reazzjonijiet mhux mixtieqa għal kull tip ta' terapija huma elenkati hawn taħt skond il-klassi tas-sistemi u l-organi u l-frekwenza assoluta. Għar-reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza jirrifletti l-ogħla doża ta' r-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 $\geq 1/100$; $< 1/100$; u mhux komuni $\geq 1/1,000$, $< 1/100$.

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

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

Reazzjoni mhux mixtieqa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi skond it-tip ta' terapija			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Mard tad-demem u tas-sistema limfatika				
anemija	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
lewkopenja			Komuni	
tromboċitopenja			Komuni	
granuloċitopenja				Komuni
Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
iperkolesterolemija ¹	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
ipertrigilċeridemija	Komuni		Komuni	
iperlipemija	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
żjieda fl-aptit	Komuni		Mhux komuni	
ipogliċemija		Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Mard tas-sistema nervuża				
sturdament*		Komuni	Komuni	
Ugħigh ta' ras*				Komuni
Mard tal-qalb				
insuffiċjenza tal-qalb ²		Komuni	Komuni	Komuni
Iskemja kardijaka ^{3*}	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Mard gastro-intestinali				
stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni	Komuni
Mard muskolu-skelettrali u tal-connective tissue				
ksur ta' l-ghadam ⁴	Komuni	Komuni	Komuni	
Ugħigh fil-muskoli*				Komuni
Mard ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
edima	Komuni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna

RSG –Monoterapija b'rosiglitazone; RSG + MET - Rosiglitazone flimkien ma' metformin; RSG + SU - Rosiglitazone flimkien ma' sulphonylurea; RSG + MET + SU - Rosiglitazone flimkien ma' metformin u sulphonylurea

*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 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 tjeib fis-studji fit-tul. Ġeneralment, dawn iż-żjiediet kienu l-biċċa l-kbira hfief sa moderati u normalment ma kienux jeħtieġu 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%. Barra dan, 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 u placebo flimkien, 1.53% [*hazard ratio* (HR) 1.30 (95% *confidence interval* (CI) 1.004 – 1.69)]. Dan ir-riskju żdied meta rosiglitazone gie miżjud f'pazjenti stabbiliti fuq insulina u f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu nitrates minhabba mard iskemiku tal-qalb maghruf. F'agġornament 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 dħul 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 attivi 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 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 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 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. Il-frekwenzi huma definiti bħala rari >1/10,000, <1/1000 u rari ħafna <1/10,000 inkluz rapporti iżolati.

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

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	
edima makulari	Rari
Mard tal-qalb	
insuffiċjenza tal-qalb kongestiva /edima 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 rrapportati ukoll mwiet.

4.9 Doża eċċessiva

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

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' sosteniment, skond l-istat kliniku tal-pazjent. Rosiglitazone jintrabat hafna mal-proteini u ma' jitneħhiex permezz ta' dijalizi tad-demm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini orali li jbaxxu l-glukożju fid-demm, thiazolidinediones, Kodiċi ATC: A10 BG 02

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

Taghrif pre-kliniku

L-attività anti-iperglicemika ta' rosiglitazone giet muriġa 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' analiżi dwar it-tolleranza għall-glukożju fi grieden smien. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni għadha ma' gietx iċċarata għal kollox.

Provi kliniċi

L-effetti ta' tnaqqis fil-glukożju osservati 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 wieħed u ieħor tmien gimgħat 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 għe assoċjat ma' żjieda fil-piż. Fi studji mekkaniċi, iż-żjieda fil-piż kienet murija fil-biċċa l-kbira tal-każi bħala kawża ta' żjieda fix-xaham taht il-gilda bi tnaqqis fix-xaham fil-vixxi u mad-dawra tal-fwied.

Konsistenti mal-mekkaniżmu t'azzjoni, rosiglitazone flimkien ma' metformin naqqas ir-reżistenza għall-insulina u tejjeb il-funzjoni taċ-ċellula β fil-frixa. It-titjib fil-kontroll glicemiku kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti ta' *free fatty acids*. B'konsegwenza tal-mekkaniżmi ta' azzjoni differenti iżda kumplementari, terapija orali doppja b'rosiglitazone flimkien ma' sulphonylurea jew metformin irrizulta f'effetti addittivi 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 għe osservat f'pazjenti smien. Studju finali għadu ma' għe konkluz fuq rosiglitazone u għalhekk il-benefiċċji fuq medda twila assoċjati ma' titjib fil-kontroll glicemiku ta' rosiglitazone għadhom ma' għewx murija.

Prova klinika kkontrollata attiva (rosiglitazone sa 8mg kuljum jew metformin sa 2,000mg kuljum) li dam 24 gimgħa 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' weriex li m'huwiex inferjuri għall-metformin. Wara trattament b'rosiglitazone, ma' għew 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' mediċina u li kellhom dijanjosi reċenti (≤ 3 snin) ta' dijabete tat-tip 2. Trattament b'rosiglitazone naqqas b'mod sinifikanti ir-riskju li jintlaħaq 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' għewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.8). F'dan l-istudju, l-eventi avversi li għew 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-dożi medja fit-tmiem tal-kura randomised huma murija fit-tabella li għejja:

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 ohra (glibenclamide u glicazide).

† Pazjenti li ħadu l-kura magħżula kif randomised flimkien mal-kura korretta fl-isfond u b'deġta 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 laqgħet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità definita 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-taħlita 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-ghadam (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-visti kardjovaskulari ta' wara, li ammontaw għal 12.3% tal-pazjenti b'rosiglitazone u 13% tal-pazjenti bil-konroll; li jirrappreżentaw 7.2% sena ta' pazjenti mitlufa għall-avvenimenti kardjovaskulari fil-visti ta' wara u 2.0% sena ta' pazjenti mitlufa għall-mewt minn kull kawża fil-visti ta' wara.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' rosiglitazone wara doża orali ta' 4 kif ukoll ta' 8 mg hija madwar 99%. Il-koncentrazzjonijiet ta' rosiglitazone fil-plażma jilhqgħu l-ogħla livell madwar siegħa wara li tingħata d-doża. Koncentrazzjonijiet fil-plażma huma bejn wiehded u iehor proporzjonali mad-doża tul l-iskala kollha ta' doži terapewtiċi.

L-ghoti ta' rosiglitazone ma' l-ikel ma rriżulta fl-ebda bidla fl-espożizzjoni totali (AUC), għalkemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} (madwar 20-28%) u dewmien fit- t_{max} (ca. 1.75 h) ġew innotati meta mqabbla ma' l-ghoti tad-doża fi stat ta' sawm. Dawn il-bidliet żgħar m'humiex klinikament sinifikanti, u għalhekk m'hemm hteġġa li tagħti rosiglitazone f'xi hin partikolari skond l-ikel. L-assorbiment ta' rosiglitazone m'huwiex affettwat b'żidiet fil-pH ta' l-istonku.

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' rosiglitazone huwa madwar 14-il litru fil-voluntiera b'saħħithom. L-irbit ta' rosiglitazone mal-proteini tal-plażma huwa għoli (madwar 99.8%) u mhuwiex influwenzat mill-koncentrazzjoni jew mill-eżatt. L-irbit mal-proteini tal-metabolit prinċipali (sulfat para-idrossidu) hu għoli hafna (>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 wiehed 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 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-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 ntūza 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-ġħoti ta' doża darba jew darbtejn kuljum. Ir-rotta ewlenija ta' tnehhija 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 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 tiġi ripetuta, partikolarment dak tal-prodott tal-metaboliżmu ewlieni (*para-hydroxy-sulphate*) li għalih huwa antiċipat 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-kliwi: M'hemm 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.

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

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'tiazolidinediones.

Fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, l-oġhti ta' rosiglitazone lill-frien bejn in-nofs u l-ahhar 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/menstruwali 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-multipliċità ta' tumur fil-kolon. Ir-relevanza ta' dan il-fatt mhix magħrufa. Madankollu, *in vitro*, rosiglitazone għen fid-distinzjoni u r-revoka ta' tibdil mutageniku 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 tohroġ minn studji fuq rosiglitazone li saru tul il-ħajja kollha ta' żewġ speċi ta' mammali gerriema (*rodents*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Sodium starch glycollate (Type A)
hypromellose
microcrystalline cellulose
lactose monohydrate
magnesium stearate.

Rita tal-kisja (Opadry pink OY-L-24803):

Hypromellose 6cP
Titanium dioxide E171
Macrogol 3000
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate
Iron oxide red E172.

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

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

Pakketti b'folji *blister* opaki (PVC/aluminju). 7, 28, 84, 90 jew 112 pilloli miksijin b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

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

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Lulju 2000

Data ta' l-aħħar tiġdid: 11 ta' Lulju 2005

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-HRUG TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Glaxo Wellcome Production
Z.I. Du terras
53100 Mayenne
Franza

jew

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott konċernat

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

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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'verzjoni 7.2 ipprezentata fil-Module 1.8.1 ta' l-Applikazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq hija f'potha u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott ikun fis-suq.

Pjan ta' Immaniġġjar tar-Riskju

L-MAH jikkommetti li jwettaq l-istudji u attivitajiet ohra ta' farmakovigilanza ddettaljati fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif miftiehem f'verzjoni 4 tal-Pjan għall-Immaniġġjar tar-Riskju (RMP) ipprezentat f'Module 1.8.2 ta' l-Applikazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kull aġġornament ta' l-RMP li għe wara iffissat mis-CHMP.

Skond il-Gwida tas-CHMP fuq is-Sistemi għall-Immaniġġjar tar-Riskju għall-prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem, kull 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 tistà tagħmel impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet ta' Sigurtà kurrenti, il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew attivitajiet ta' tnaqqis ta' riskju.
- F'60 ġurnata sa meta jrid tintlahaq mira importanti (farmakovigilanza jew tnaqqis ta' riskju)
- Fuq talba ta' l-EMA

Rapporti Perjodiċi ta' l-Aġġornament tas-Sigurtà

Wara it-tigdid ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jissottometti PSUR kull sena sakemm is-CHMP ma tiddecidix mod ieħor.

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHERIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTA

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 2 mg pilloli miksijin b'rita
Rosiglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha rosiglitazone maleate li jikkorrispondi ghal 2 mg rosiglitazone

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattożju, ara l-fuljett ghal-aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijin b'rita
112 pillola miksijin b'rita
168 pillola miksijin b'rita
180 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita, pakkett b'dożi individwali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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-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/1/00/137/002 56 pillola
EU/1/00/137/003 112 pillola
EU/1/00/137/013 168 pillola
EU/1/00/137/016 180 pillola
EU/1/00/137/004 56 pillola f'pakkett b'dozi individwali

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata b'ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJON BIL-BRAILLE

avandia 2mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 2 mg pilloli
rosiglitazone

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 4 mg pilloli miksijin b'rita
Rosiglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha rosiglitazone maleate li jikkorrispondi ghal 4 mg rosiglitazone

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattożju, ara l-fuljett ghal-aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
28 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita
84 pillola miksijin b'rita
90 pillola miksijin b'rita
112 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita, pakkett b'dożi individwali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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-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/1/00/137/005 7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/00/137/006 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/007 56 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/014 84 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/017 90 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/008 112 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/009 56 pillola miksijin b'rita, pakkett b'dozi individwali

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata b'ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJON BIL-BRAILLE

avandia 4mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 4 mg pilloli
rosiglitazone

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 8mg pilloli miksijin b'rita
rosiglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha rosiglitazone maleate li jikkorrispondi ghal 8 mg rosiglitazone

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lattożju, ara l-fuljett ghal-aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
28 pillola miksijin b'rita
84 pillola miksijin b'rita
90 pillola miksijin b'rita
112 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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. PREKAWZZJONIJET 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/1/00/137/010 7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/00/137/011 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/015 84 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/018 90 pillola miksijin b'rita
EU/1/00/137/012 112 pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata b'ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJON BIL-BRAILLE

avandia 8mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AVANDIA 8 mg pilloli
rosiglitazone

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

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

AVANDIA 2mg pilloli miksijin b'rita
AVANDIA 4mg pilloli miksijin b'rita
AVANDIA 8mg pilloli miksijin b'rita
rosiglitazone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- **Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.**
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollom l-istess sintomi bħal tieghek.
- **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmija f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.**

F'dan il-fuljett:

1. **X'inhum Avandia u għalxiex jintuza**
2. **Qabel ma tiehu Avandia**
3. **Kif għandek tiehu Avandia**
4. **Effetti sekondarji li jista' jkollu**
5. **Kif taħżen Avandia**
6. **Aktar tagħrif**

1. X'INHUM AVANDIA U GĦALXIEX JINTUZA

Avandia jintuza biex jikkura dijabete tat-tip 2. Nies li jbatu minn dijabete 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 gisimhom. Avandia jghin biex inaqqas iz-zokkor fid-demm tieghek għal livell normali billi jghin lil gismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li jipproduci.

Avandia jista' jintuza wahdu jew flimkien ma' medicini ohra għad-dijabete (bħal metformin jew sulphonylurea).

2. QABEL MA TIEHU AVANDIA

Biex tghin fl-imaniġġjar tad-dijabete tieghek, huwa importanti li ssegwi kull parir ta' dieta jew stil ta' hajja minghand it-tabib tieghek kif ukoll tiehu Avandia.

Tiehux Avandia:

- **jekk inti allergiku** (*tbat minn sensitività eċċessiva*) għal rosiglitazone jew xi wiehed mill-ingredjenti l-oħra ta' Avandia (*imniżżlin f'Sezzjoni 6*)
- **jekk kellek attakk f'qalbek jew angina severa**, li qed tkun ikkurata l-isptar
- **jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb**, jew qatt kellek insuffiċjenza tal-qalb fil-passat
- **jekk għandek mard tal-fwied**
- **jekk kellek ketoacidozi diabetika** (kumplikazzjoni tad-dijabete li tikkawża telf kbir fil-piż, dardir jew rimettar)

➔ **Iċċekja mat-tabib tieghek jekk xi wiehed minn dawn japplikaw għalik. Tiehux Avandia.**

Oqghod attent hafna b'AVANDIA

Avandia m'huwiex rakkomandat ghal nies taht it-18 'il sena, ghax ma gietx murija l-effettività' fit-tfal.

Jekk inti ġejt idjanjostikat b'angina (uġigh fis-sider), jew mard arterjali periferali (tnaqqis fiċ-ċirkulazzjoni tad-demem fis-saqajn).

➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek**, ghax Avandia jista' ma jkunx jghodd ghalik.

Kundizzjonijiet li ghandek toqghod attent ghalihom

Avandia u medicini ohra ghad-dijabete jistghu igaghlu xi kundizzjonijiet eżistenti imorru għall-agħar, jew jikkawżaw effetti mhux mixtieqa serji. Għandek toqghod attent għal ċerti sintomi waqt li tkun qed tiehu Avandia, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi problemi. Ara *'Kundizzjonijiet li hemm bżonn toqghod attent ghalihom' f'Sezzjoni 4.*

Tista' terġa' tibda l-ovulazzjoni

Nisa li huma infertili minhabba xi kundizzjoni li taffettwa l-ovarji tagħhom (bhal *Sindromu Policestiku ta' l-Ovarji*), jistghu jerġghu jibdew jowlaw meta jibdew jiehdu Avandia. Jekk dan japplika ghalik, uża kontraċezzjoni adattata biex tevita l-possibilità ta' tqala mhux pjanata (ara *'Waqt li qed tiehu Avandia it-tabib tiegħek għandu bżonn ikun jaf' aktar 'il quddiem f'Sezzjoni 2)*

Meta tiehu medicini ohra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi medicini ohra, jekk hadt xi medicini riċentement, jew jekk tibda tiehu xi godda. Dan jinkludi medicini erbali u medicini ohra li tkun xtrajt mingħajr riċetta.

Ċerti medicini għandhom speċjalment aktar possibilità li jaffettwaw l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek:

- gemfibrozil (li jintuża biex **ibaxxu l-kolesterol**)
- rifampicin (li jintuża jikkura **t-tuberkulozi** u nfezzjonijiet ohra)

➔ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar jekk tkun qed tiehu xi wiehed minn dawn.** Ikun iċċekkjat il-livell ta' zokkor fid-demem tiegħek u d-doża tiegħek ta' Avandia jista' jkun hemm bżonn li tinbidel.

Tqala u Treddigh

- **Avandia m'huwiex rakkomandat waqt it-tqala.** Jekk inti tqila jew tista' tkun tqila, għid lit-tabib tiegħek.

- **Treddghax** waqt li tkun qed tiehu Avandia. 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'għandhiex ikollha effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Avandia fiha l-lattożju

Il-pilloli ta' Avandia fihom ammonti zghar ta' lattożju. Pazjenti li għandhom intolleranza għal-lattożju jew bi problemi ereditarji 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 AVANDIA

Dejjem għandek tiehu il-pilloli ta' Avandia 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' 4mg kuljum. Din tista' tittiehed bhala pillola wahda ta' 4mg darba kuljum, jew bhala pillola ta' 2mg wahda mehuda darbtejn kuljum.

Wara xi 8 gimghat it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn iżidlek id-doża. Id-doża massima hija ta' 8mg ta' Avandia kuljum.

Kif tittiehed

Ibla' l-pilloli bi ftit ilma. Tista' tiehu Avandia jew ma' l-ikel jew fuq stonku vo. Hu l-pilloli tieghek madwar l-istess hin kuljum u segwi kull parir dijetitiku li jkun tak it-tabib tieghek.

Jekk tiehu aktar Avandia milli jmissek

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, ikkuntatja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għal parir.

Jekk tinsa tiehu Avandia

Tiehux pilloli żejda biex tpatti għal doża li tkun tliet. Hu biss id-doża tieghek li jmiss fil-hin tas-soltu.

Tieqafx tiehu Avandia

Hu Avandia sakemm jirrikmandalek it-tabib tieghek. Jekk tieqaf tiehu Avandia, iż- zokkor fid-demmi tieghek ma jkunx ikkontrollat, u tista' tkun ma tiflahx. Kellem lit-tabib tieghek jekk trid tieqaf.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Avandia jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm mhux kulhadd ikollu minnhom.

Kondizzjonijiet li għandek bżonn toqghod għassa għalihom

Reazzjonijiet allergiċi : Dawn huma rari hafna f'nies li jieħdu Avandia. Jinkludu sinjali bhal :

- raxx imtella u bil-hakk (*hives*)
- nefha, xi kultant tal-wieċ jew tal-halq (*angioedema*), li tikkawża diffikulta' fin-nifs
- kollass

➔ **Ikkuntatja tabib immedjament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi. **Ieqaf iehu Avandia.**

Ritenzjoni ta' fluwidu u falliment tal-qalb : Avandia jista' jgiegħlek iżżomm l-ilma (*ritenzjoni ta' fluwidu*) li twassal għal nefha u zieda fil-piż. Fluwidu żejjed fil-gisem 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 tieghek (bhal insulina), jekk għanded problemi bil-kliewi, jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena. **Iċċekkja l-piż tieghek regolarment; jekk iżid b'mod rapidu, għid lit-tabib tieghek.** Sintomi ta' falliment tal-qalb jinkludu:

- qtigh ta' nifs, tqum bil-qtigh ta' nifs bil-lejl
- tghejja malajr wara attivita' fisika hafifa bhal mixi
- zieda rapida fil-piż tieghek
- eghkiesi jew riglejn minfuha

➔ **Għid lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibli** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi – jew għall-ewwel darba jew jekk imorru għall-agħar.

Zokkor baxx fid-demmi (*ipoglicemija*) : Jekk qed tiehu Avandia ma' medicini ohra għad-dijabete, huwa aktar possibli li z-zokkor fid-demmi tieghek jinżel taht il-livell normali. Sintomi bikrin ta' zokkor baxx fid-demmi huma:

- roghda, għaraq, iħossok hażin
- nervożità, palpitazzjonijiet
- guħ

Is-severita' tista' żżid, u twassal għal konfużżjoni u telf ta' sensi.

➔ **Ghid lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibli** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi. Id-doża tal-medicini tieghek jista' jkollha bżonn titnaqqas.

Problemi fil-fwied: Qabel ma tibda' tiehu Avandia jittiehidlek kampjun tad-demmm biex tiċċekkja il-funzjoni tal-fwied tieghek. Dan l-iċċekkjar jista' jkun ripetut f'intervalli. Dawn jistgħu ikunu sinjali ta' problemi fil-fwied:

- dardir u rimettar
- uġiġh fl-istonku (*addomenu*)
- nuqqas ta' aptit
- awrina kulur skur

➔ **Ghid lit-tabib tieghek 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' tikkawża vista mċajpra (*edema makulari*) tista' tkun problema għal nies bid-dijabete. Graw każi ta' edema makulari godda jew li marru għall-agħar f'okkażjonijiet rari f'nies li jkunu fuq Avandia 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 jigrri dan jista' jkun aktar għoli f'persuni, speċjalment nisa, li ilhom jiehdu rosiglitazone għal aktar minn sena. L-aktar ksur komuni huma fis-saqajn, fl-idejn u fid-dirghajn.

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** persuna **wahda minn kull 10**

- uġiġh fis-sider (*angina*)
- ksur ta' għadam
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli fid-demmm (*anemija*)
- zidiet żgħar tal-kolesterol fid-demmm, zieda fl-ammont ta' xahmijiet fid-demmm.
- żjieda fil-piż, żjieda fl-aptit
- stitikezza
- zokkor aktar baxx fid-demmm minn normal (*ipoglikemja*)
- nefha (*edema*) minhabba ritenzjoni ta' ilma

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** wiehed **1 minn kull 1,000** persuna

- fluwidu fil-pulmun (*edema pulmonari*) li tikkawża qtugħ ta' nifs
- falliment tal-qalb
- nefha 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 1 minn kull 10,000** persuna

- reazzjonijiet allergiċi
- zieda rapida u eċċessiva fil-piż ikkawżata minn ritenzjoni ta' fluwidu

Jekk ikollok xi effetti mhux mixtieqa

➔ **Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek** jekk xi wiehed minn dawn l-effetti mhux mixtieqa hawn fuq isir sever jew itik il-problemi, jew jekk tinnotta xi effetti mhux mixtieqa mhux imsemmija f'dan il-fuljett.

5. KIF TAHŻEN AVANDIA

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Avandia wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett.

Din il-medicina m'għandix bżonn kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Jekk għandek xi pilloli li m'għandekx bżonn, tagħmilhomx fl-ilma tad-drenaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek kif għandek tarmi pilloli li m'għandekx bżonn. Dan jgħin biex tippoteġi l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Avandia

Is-sustanza attiva hija rosiglitazone. Il-pilloli ta' Avandia jġu f'dozi differenti. Kull pillola fiha jew: 2mg, 4mg jew 8mg.

Is-sustanzi l-oħra huma: sodium starch glycollate (Tip A), hypromellose, hypromellose 6cP, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, titanium dioxide (E171), macrogol 3000, glycerol triacetate, u iron oxide red (E172). Il-pillola ta' 4mg fiha wkoll purified talc u iron oxide yellow (E172).

Id-dehra ta' Avandia u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli ta' **Avandia 2mg** huma roża, mmarkati "GSK" fuq naha u "2" fuq l-oħra. Il-pilloli issibhom f'pakki blister li fihom 56, 112, 168 jew 180 pillola miksijin b'rita jew 56 pillola miksijin b'rita f'pakkett b'doza unita.

Il-pilloli ta' Avandia 4mg huma oranjjo, immarkati "GSK" fuq naha wahda u "4" fuq l-oħra. Il-pilloli issibhom f'pakki blister li fihom 7, 28, 56, 84, 90 jew 112 pillola miksijin b'rita jew 56 pillola miksijin b'rita f'pakkett b'doza unita.

Il-pilloli ta' Avandia 8mg huma kannella fl-aħmar, immarkati "GSK" fuq naha wahda u "8" fuq l-oħra. Il-pilloli issibhom f'pakki blister li fihom 7, 28, 84, 90 jew 112 pillola miksijin b'rita.

Mhux id-daqsijiet tal-pakketti jew id-dozi tal-pilloli kollha jistghu 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, Ir-Renju Unit.

Manifattur: Glaxo Wellcome Production, ZI du terras, 53100, Mayenne, Franza.

jew

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

Għall kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur 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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

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'ghadux awtorizzati